FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1918-1919 — 2e SÉRIE — N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
FACTEURS SECONDAIRES
DE LA
CROISSANCE ET DE L'ÉQUILIBRE
(LES VITAMINES)

THÈSE

Presentée et soutenue publiquement le Mardi 22 Juillet 1919.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

René-Nicolas-Léon THIÉBAUT

Né à Châteaudun (Eure-et-Loir), le 22 Septembre 1893.

PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE
EXTERNE DES HÔPITAUX
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
(PRIX DE PHYSIOLOGIE, 1913)
AIDE-MAJOR AUX ARMÉES

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM.	MEYER	professeur...	*Président.*
	HAUSHALTER	professeur...	
	LAMBERT	agrégé.....	*Juges.*
	J. PARISOT	agrégé.....	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1918-1919 — 2e SÉRIE — N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
FACTEURS SECONDAIRES
DE LA
CROISSANCE ET DE L'ÉQUILIBRE
(LES VITAMINES)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 22 Juillet 1919.

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

René-Nicolas-Léon THIÉBAUT

Né à Châteaudun (Eure-et-Loir), le 22 Septembre 1893.

PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE
EXTERNE DES HÔPITAUX
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
(PRIX DE PHYSIOLOGIE, 1913)
AIDE-MAJOR AUX ARMÉES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MEYER	professeur...	*Président.*
HAUSHALTER	professeur...	*Juges.*
LAMBERT	agrégé.....	
J. PARISOT	agrégé.....	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
A. CRÉPIN-LEBLOND, IMPRIMEUR-ÉDITEUR
21, RUE SAINT-DIZIER, 40, RUE DES DOMINICAINS

1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. E. MEYER, ✻, I ✪.

Assesseur : M. WEISS, O ✻, I ✪.

Doyen honoraire : M. F. GROSS, O ✻, I ✪.

Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS ✻ I ✪, NICOLAS, ✻, ✪, PRENANT, ✻, I ✪.
F. GROSS, O ✻, I ✪, M. CHRÉTIEN, I ✪.

Professeurs.

Clinique chirurgicale	M. WEISS, O ✻, I ✪.
Chimie médicale et toxicologie	M. GARNIER, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. HERRGOTT ✻, I ✪.
Hygiène	M. MAGÉ, I ✪.
Physiologie	M. E. MEYER, ✻, I ✪.
Clinique médicale	M. SIMON, I ✪.
Histoire naturelle médicale	M. VUILLEMIN, I ✪.
Clinique ophtalmologique	M. ROHMER, I ✪.
Médecine légale	M. P. PARISOT, ✻, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	M. HAUSHALTER, ✻, I ✪.
Histologie	M. BOUIN, ✻, I ✪.
Anatomie descriptive	M. ANCEL, I ✪.
Anatomie pathologique	M. HOCHE, ✻, I ✪.
Clinique médicale	M. ETIENNE, I ✪.
Clinique chirurgicale	M. VAUTRIN. ✻, I ✪.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. SPILLMANN, ✻, I ✪.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FROELICH, ✻. I ✪.
Physique médicale	M. N....

Chargés de Cours complémentaires.

Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, ✻, I ✪, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires	M. ANDRÉ, ✻, I ✪, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Clinique Chirurgicale élémentaire (1)	M. MICHEL, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	M. PARIS, I ✪.
Clinique des maladies des vieillards	M. RICHON, ✻, I ✪, agrégé.
Accouchements	M. FRUHINSHOLZ, ✻, I ✪, agrégé.
Clinique des Maladies tuberculeuses (1)	M. PERRIN, A ✪, agrégé.
Clinique des Maladies tuberculeuses (1)	M. J. PARISOT, ✻. A ✪, agrégé.
Pathologie externe	M. G. GROSS, ✻, I ✪, agrégé.
Thérapeutique et Matière médicale	M. N....
Clinique Médicale élémentaire (1)	M. N....
Clinique d'électrothérapie	M. N....

Agrégés en exercice

MM. LAMBERT, I ✪.
RICHON, ✻, I ✪.
G. GROSS, ✻, I ✪.
FRUHINSHOLZ, ✻, I ✪.
COLLIN, A ✪.

MM. SENGERT, ✻, I ✪.
ROBERT, I ✪.
BUSQUET, A ✪.
LUCIEN, ✻, A ✪.
BINET, A ✪.

MM. PERRIN, A ✪.
THIRY, ✻, I ✪.
FAIRISE.
J. PARISOT, ✻, A ✪.

Agrégés libres

MM. REMY, A ✪, FÉVRIER, G O ✻, I ✪, JACQUES, ✻, I ✪, ANDRÉ, ✻, I ✪, MICHEL, I ✪.

M. LAMBERT des CILLEULS, ✻, Ⓜ, I ✪, Secrétaire honoraire.
M. H. COIFFARD, I ✪, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A MA MERE ET MON PERE

A MA FEMME

A MON FRERE

A MON COMMANDANT

LE CHEF DE BATAILLON MELLIER

A SES CHASSEURS DU 2e BATAILLON

A CEUX QUI SONT TOMBÉS, A CEUX QUI DEMEURENT

A mon Président de Thèse

M. le Professeur E. MEYER

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A M. le Professeur HAUSHALTER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE INFANTILE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A M. le Professeur agrégé LAMBERT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A M. le Professeur agrégé J. PARISOT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A M. le Professeur agrégé BUSQUET

« Ce n'est pas trop s'avancer que de dire que les ferments solubles contiennent en définitive le secret de la vie. »

CLAUDE BERNARD.

INTRODUCTION

Depuis quelque temps on trouve groupés sous la même rubrique et on explique par un même ensemble de causes certains états pathologiques qui, il y a quelques années, étaient classés dans les chapitres les plus différents de la pathologie. Nous voulons parler du béribéri, du scorbut, du scorbut infantile, de la pellagre. Nous n'avons pas l'intention de faire l'étude clinique de chacune de ces affections, mais, comme nous aurons constamment, au cours de ce travail, à faire allusion à ces maladies, il nous paraît indiqué de rappeler brièvement les caractéristiques de chacune d'elles.

LE BERIBERI

Le béribéri se manifeste par une polynévrite et de la paraplégie accompagnée d'atrophie musculaire généralisée. Souvent, apparaissent en même temps des troubles cardiaques, de la dyspnée, de l'œdème des membres inférieurs, parfois même de l'anasarque. On

tend à admettre deux formes de béribéri, une forme paralytique et une forme asystolique.

Le SCORBUT

Au début du scorbut, il y a un affaiblissement progressif des forces, des douleurs localisées aux jambes et aux articulations, une pâleur exagérée de la face. Bientôt les gencives, gonflées et molles, saignent et s'ulcèrent ; l'haleine devient fétide ; la muqueuse buccale se couvre d'ecchymoses et de taches sanguinolentes.

C'est alors qu'apparaissent des pétéchies, surtout aux membres inférieurs. Un œdème dur peut parfois envahir le tissu musculaire, où se produisent souvent des hémorragies. Ces symptômes ne tardent pas à augmenter d'intensité ; la constipation et la présence d'albumine dans les urines sont alors la règle.

Puis, les dents se déchaussent ; de sérieuses hémorragies peuvent alors avoir lieu. Bientôt les sphincters se relâchent. La fièvre apparaît ; le malade meurt le plus souvent par syncope.

MALADIE DE BARLOW

(Scorbut infantile)

Le scorbut infantile débute par une pâleur accentuée des téguments, une décoloration prononcée des

oreilles, des lèvres et des joues. Les mouvements deviennent douloureux, la moindre pression au niveau des plans osseux provoque des cris. C'est alors qu'apparaissent des hémorragies au niveau des gencives, des taches pétéchiales au niveau des paupières et du prépuce, des tuméfactions, dues à des hémorragies sous-périostées, au niveau des os. Ces phénomènes vont en s'accentuant et l'enfant succombe rapidement.

LA PELLAGRE

La pellagre commence par une période d'asthénie croissante, accompagnée de céphalalgie, de diarrhée et de vomissements. Quelque temps après, la face dorsale des mains devient rouge-bleuâtre. Cet érythème respecte les deux dernières phalanges ; il peut siéger aussi au cou, à la face, aux pieds. La desquamation se fait en lames foliacées au bout d'une vingtaine de jours. L'érythème disparaît, la peau brunit, puis devient peu à peu sèche et ratatinée.

Ces lésions cutanées s'accompagnent d'hémorragies gingivales, de pyrosis, de nausées, de gastralgie, d'inappétence, de diarrhée. Des bourdonnements d'oreilles, de la rachialgie, des crampes, des contractures, de la parésie des membres, et parfois des troubles intellectuels complètent le tableau clinique de la pellagre.

On pense actuellement — à tort ou à raison — que le rachitisme, en dehors des causes habituelles qui le

provoquent, pourrait avoir la même étiologie que les quatre états pathologiques que nous venons de décrire rapidement. On pense également que la xérophtalmie, caractérisée par de l'œdème palpébral, de l'opacité de la cornée, puis la cécité, peut avoir aussi une étiologie semblable. C'est pourquoi nombre d'auteurs classent ces deux affections dans le même chapitre, le chapitre nouveau qui comprend ce que les uns ont d'abord appelé « les avitaminoses », ce que d'autres ont dénommé ensuite « les maladies par carence », ce que quelques-uns, tout récemment, ont désigné sous le nom de « maladies dues à l'absence des facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre ». C'est l'étude de ces facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre qui fait l'objet de notre thèse.

Elle nous a été suggérée par M. le Professeur Haushalter, au cours de nos conversations tant au Service des Contagieux de l'Hôpital Villemin qu'à la Clinique des Enfants, à l'Hôpital Civil. Nous sommes heureux de pouvoir dire ici, très simplement, très sincèrement aussi, l'admiration que nous avons pour le Maître, qui, au chevet des Tout-Petits, sait, avec la persévérante affection d'un père, trouver les paroles et les gestes qui égaient les enfants tout en réconfortant les parents anxieux. Nous avons appris près de M. le Professeur Haushalter à pénétrer dans l'intimité de ces esprits neufs et silencieux que sont les âmes des petits, à comprendre ce qu'ils ne peuvent encore exprimer, à vivre leur vie déjà minée par la maladie. Nous avons plus complètement saisi toute la beauté de l'art médical et développé mieux encore notre conscience

professionnelle. Il nous est doux de pouvoir offrir ici à M. le Professeur Haushalter nos remerciements sincères et l'assurance de notre dévouée reconnaissance.

Depuis 1912, M. le Professeur E. Meyer, doyen de la Faculté de Médecine, a bien voulu nous prendre à son Laboratoire, comme assistant d'abord, comme préparateur ensuite. Nous ne remercierons pas ici M. le Professeur E. Meyer pour l'enseignement qu'il nous a si généreusement donné, pour toutes les connaissances qu'il nous a permis d'acquérir à son Laboratoire. Depuis ces sept années de vie commune une profonde affection s'est développée entre le Maître et l'élève. Nous avons fait mieux que travailler aux côtés du Maître aimé ; nous avons formé notre esprit, développé notre jugement à la faveur de cette intimité quotidienne. Il n'est pas de mots qui puissent rendre avec exactitude notre reconnaissance et traduire notre respectueuse affection. Du moins, nous avons la joie de pouvoir, au début de ce modeste travail, l'en assurer à nouveau.

A M. le Professeur Weiss, nous sommes heureux de dire toute notre profonde gratitude pour l'enseignement chirurgical qu'il nous a donné et la bienveillante attention qu'il nous a toujours prodiguée.

A tous nos Maîtres de la Faculté nous offrons l'hommage de notre respectueuse reconnaissance ; nous remercions MM. les Professeurs agrégés Lam-

bert et J. Parisot d'avoir bien voulu faire partie du jury de notre thèse, et n'oublions pas les conseils précieux qu'il nous ont si aimablement donnés au cours de nos études.

Que tous nos camarades trouvent ici l'expression de notre sympathie et que nos amis A. Bergeret, P. Kahn, M. Staub, A. Frœlich, les Docteurs Marthe Laurent et Pierre Mathieu soient aussurés de notre sincère amitié.

Au souvenir de Roger Weiss, tué à Maurepas, le 30 juillet 1916, nous demeurons fidèle ; il reste dans la mort l'Ami toujours vivant.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CRITIQUE

CHAPITRE PREMIER

Aperçu général

Au cours de la guerre qui se termine, nous avons souvent entendu, quant à la nourriture, les soldats se plaindre non pas de ne pas avoir assez à manger, mais de manquer « d'aliments frais ». Au bout d'un laps de temps relativement court, le troupier se lassait des conserves qu'il avait à sa disposition et demandait non seulement de la viande fraîche, mais surtout des légumes frais. Les conserves le nourrissaient mal ; il avait une « faim spéciale » de légumes et de fruits. Nous nous rappelons avoir assisté à un véritable pillage de champs de pommes de terre abandonnés. Ce geste ne correspondait pas à la satisfaction stupide d'un instinct, mais répondait au « besoin », ressenti maintes fois par tous pendant cette campagne, d'introduire dans l'alimentation des principes frais et vivants. Ceci est en rapport avec la nécessité où se trouve l'organisme de se procurer des substances indispensables à la nutrition.

D'ailleurs, cette observation est corroborée par de nombreux rapports antérieurs, qu'on trouve au long de l'Histoire. Les exemples nombreux, cités au cours des expéditions maritimes et pendant les guerres précédentes, montrent que « le besoin de l'aliment frais » n'est pas une fantaisie originale.

En 1734, Bachstrôm pensait déjà que « demeurer pendant un temps considérable sans manger de fruits récents ou de légumes », c'était s'exposer inévitablement « à des attaques de scorbut ».

Hosier et Auson, en 1741, Bougainville et Baudin, vers 1775, imputent à une privation prolongée de légumes frais l'apparition de scorbut.

Curtine signale qu'en 1781 la flotte anglaise, qui se rendait aux Indes, a été décimée par le scorbut et que la disparition de celui-ci n'eut lieu qu'au moment où les marins purent manger des fruits et des végétaux frais.

Mahé rapporte des faits identiques concernant la disparition d' « épidémies scorbutiques », dès que les équipages, qui ne vivaient que de conserves et de viande salée, pouvaient se procurer des aliments frais.

Au cours de la campagne d'Egypte, Larrey assiste à l'apparition de nombreux cas de scorbut, qu'il attribue à l'absence de végétaux et de fruits frais.

Pendant l'hiver 1854, l'armée turque a été décimée par le scorbut ; dès qu'elle put se nourrir, l'été suivant, d'aliments frais, le scorbut disparut. Il reparut, d'ailleurs, l'hiver suivant.

Bucquoy et Delpech ont attribué à « l'abstinence

végétale » l'épidémie de scorbut survenue pendant le siège de Paris.

De toutes ces observations on peut déduire que les fruits et les végétaux frais ont sur la nutrition une action spéciale et certaine. Comment expliquer ce pouvoir ? Ces aliments agissent-ils simplement en « rafraîchissant » (1) l'organisme, ou bien parce qu'ils contiennent une substance particulière, qui aide au métabolisme de la nutrition ?

Nous abordons ainsi le problème qui nous intéresse ; posons-le :

Existe-t-il dans ces aliments une substance spéciale, qui, si elle vient à être supprimée, provoque des troubles graves, fait naître les symptômes ou du scorbut, ou du béribéri, ou de la pellagre ?

Quelle est cette substance ; est-elle unique ?

Comment, par rapport à la vie cellulaire, pouvons-nous concevoir le mécanisme par lequel agit cette substance ?

***

Lunin, en 1881, dans le but de rechercher si les sels inorganiques ont un rôle important dans les phénomènes de nutrition, sépare au moyen de solvants déterminés les composants du lait, puis les réunit à nouveau. De la sorte, il n'a plus du lait, mais un mélange contenant les divers éléments du lait. Avec ce mélange de « principes purifiés », il nourrit des souris et constate qu'elles ne tardent pas à mourir,

(1) Terme populaire, qui traduit bien un état physiologique spécial.

tandis que des souris témoins, qui absorbent le lait lui-même, continuent de vivre.

Il faut bien admettre que quelque substance indispensable à l'existence a été éliminée au moment de la séparation des principes du lait par les solvants. Le lait, tant qu'il reste un aliment « vivant », contient donc une substance qui n'existe pas dans ses différents composants.

En 1897, Eijkman ayant observé, après Feris, plusieurs cas de béribéri humain, apporte des précisions intéressantes. Il montre que, seules, sont atteintes de béribéri les peuplades qui se nourrissent de riz poli (1). Celles qui, au contraire, s'alimentent de riz brut ou paddy ne présentent aucun accident. On sait que le polissage du riz consiste à éliminer la pellicule argentée qui entoure immédiatement le grain de riz.

Pensant avec raison que la couche cellulosique, qui entoure le grain de riz, contient une substance particulière, dont l'absence produit les accidents béribériques, Eijkman entreprend toute une série d'expériences afin de vérifier cette hypothèse. Il nourrit avec du riz poli des canards, des pigeons, des poules et ne tarde pas à constater que ces animaux présentent les symptômes nerveux du béribéri observés chez l'hom-

(1) Le riz consommé se présente sous trois formes :

1° *Le paddy*, ou grain tel qu'il est récolté, c'est-à-dire encore entouré du périsperme.

2° *Le riz rouge*, débarrassé de son enveloppe par simple frottement.

3° *Le riz blanc*, privé de ses couches superficielles à l'aide d'un premier décorticage, puis d'un vannage suivi d'un second décorticage et du polissage, qui s'effectue par rotation dans des cylindres légèrement chauffés.

me. Ils perdent 45 0/0 de leur poids, sont atteints de paralysie des jambes et des ailes, et les muscles du cou sont contracturés.

Si, d'autre part, au riz poli on ajoute la balle du paddy, c'est-à-dire les téguments cellulosiques éliminés par le polissage, les accidents n'apparaissent pas.

Des travaux d'Eijkman on peut conclure que dans l'enveloppe du riz se trouve une substance particulière, dont le déficit provoque le béribéri.

Eijkman essaie alors d'extraire de la balle de paddy cette substance ; il trouve qu'elle est dialisable, soluble dans l'eau et passe dans les extraits alcooliques, mais il n'arrive pas à préciser sa nature et son mode d'action.

A la même époque, des expériences de Wernyk, Van Leent, Takaki et Vordermann permettent de vérifier l'hypothèse d'Eijkman et de conclure que l'enveloppe du riz contient une substance spéciale, indispensable à l'équilibre vital.

De son côté, Babès, en 1900, attribue des cas de pellagre, observés en Roumanie, à l'altération de l'enveloppe du blé et du maïs.

Netter, en 1898 et en 1902, montre que le scorbut infantile résulte de l'ingestion de lait stérilisé et pense que la stérilisation prolongée aboutit à la destruction de certains éléments doués de pouvoirs antiscorbutiques.

C'est également, à la même époque, la pensée de Comby sur cette question.

En 1901, Grijns émet l'hypothèse que la plupart des

aliments d'origine animale et végétale contiennent des substances particulières indispensables à la nutrition. Il pense que le béribéri est une maladie de la nutrition qu'il explique par les troubles qu'apporterait au métabolisme des nerfs périphériques l'absence dans les aliments de ces éléments indispensables. Il essaie de les isoler et trouve qu'ils sont altérés par le chauffage prolongé à 120°.

Eijkman, Ternuchi, Shiga, Kusama, en 1906, Grijns, en 1909, répètent sous des formes variées les expériences précédentes et arrivent aux mêmes conclusions : il se trouve dans le périsperme du riz une substance indispensable à l'équilibre de l'organisme. On est, dès maintenant, en droit de se demander si cette substance particulière se trouve dans tous les aliments. A priori, il n'y a pas de raison pour que n'existe pas dans les divers matériaux, qui servent à la nutrition , une substance sinon de nature identique à celle qu'on suppose exister dans le riz, du moins d'action parallèle et comparable.

Les expériences de Stepp, en 1909, confirment cette façon de penser. Stepp nourrit des souris uniquement avec du pain et de l'eau et constate que le pain est à lui seul capable de suffire à l'entretien de ces animaux. Cependant, si l'on vient à traiter à chaud le pain par l'alcool, il perd cette propriété et les souris ne tardent pas à mourir. Mais, si à ce pain ainsi traité on ajoute son extrait alcoolique et qu'on donne le tout en nourriture aux souris, celles-ci continuent de vivre.

Stepp en conclut que l'alcool entraîne avec lui une

substance indispensable à la nutrition ; il suppose que ce serait un lipoïde. Cooper, puis Mac Arthur et Luckett ont prouvé récemment qu'il n'en était rien.

A la même époque, Adriani, Chartl, Braddon et Kerr, puis Manaud essaient d'expliquer la façon dont agit cette substance. Ils ont recours à la théorie de l'intoxication. Pour eux, il s'agirait d'un poison qui n'apparaîtrait qu'après la décortication du riz. Le grain de riz contiendrait un poison dont l'antidote se trouverait dans l'enveloppe. C'est déjà cette idée qu'Eijkman semblait avoir émise à ce sujet.

D'autres expérimentateurs ont fourni une explication différente. Grijns et de Haan, Bremaud, Fraser et Stanton, en 1909, Schaumann en 1911, sont d'avis que la décortication du riz a pour résultat d'enlever une substance d'une importance physiologique indispensable au maintien de l'équilibre. Mais, pour ces auteurs, cette substance appartiendrait aux éléments nutritifs déjà connus. Laurent, puis Fraser et Stanton croient que le polissage du riz le privent de sa graisse et de son aleurone. Thésé, Janin et Bréaudat pensent que la décortication du riz a pour conséquence de diminuer la quantité des phosphates nécessaires à la ration alimentaire. Schaumann admet, sans pouvoir préciser la nature de la substance déficiente, que c'est un composé organique du phosphore.

Valentin Fürst devait prouver un peu plus tard, à la suite d'expériences entreprises avec des graines de composition chimique différentes, données seules ou

avec des graisses, des sels ou d'autres graines, que ce n'est pas à l'ingestion d'aliments avariés, ni à la composition chimique des aliments déficiente en albumines, en graisses, en phosphates, en hydrocarbonés, que sont dûs les phénomènes pathologiques observés. Les aliments deviennent nuisibles parce qu'ils manquent d'une ou plusieurs substances inconnues ; c'est ce que devaient confirmer toutes les observations ultérieures.

En résumé, de 1897 à 1911, se développe la notion nouvelle que dans l'enveloppe de certains grains (riz, maïs, blé), comme au sein de certains aliments (lait), il existe une substance spéciale, de nature inconnue, dont l'action n'est pas davantage expliquée, mais qui a des rapports très nets avec l'étiologie de certains états pathologiques déterminés.

⁂

En 1912, de nombreux expérimentateurs élargissant le champ des investigations, apportent, avec des conceptions plus vastes, des données nouvelles.

Axel Holst et Fröhlich nourrissent uniformément une centaine de cobayes avec des céréales et du pain déjà anciens ; rapidement les symptômes du scorbut se manifestent. Ils émettent alors l'hypothèse que le scorbut résulte de la privation d'aliments frais. Partant de cette idée, ils instituent toute une série d'expériences qui leur permettent de conclure que :

1° Les légumes frais, tels que le chou, le pissenlit, la carotte, l'oseille protègent les animaux du scorbut ;

2° L'absorption de végétaux frais guérit les animaux du scorbut ;

3° La dessication et la cuisson prolongées des végétaux frais diminuent ou abolissent leur pouvoir antiscorbutique.

La chaleur exerce donc une action nuisible sur le suc de la plante qui contient la substance antiscorbutique. Celle-ci serait d'autant plus facile à détruire qu'elle serait à l'état de combinaison chimique instable.

Holst et Fröhlich sont ensuite amenés à penser qu'il y aurait plusieurs substances antiscorbutiques spécifiques. Etudiant successivement les sucs des diverses plantes, ils trouvent que les propriétés du suc de citron résistent à la chaleur, tandis que celles du suc du chou blanc sont détruites à une température de 100°, maintenue pendant 10 minutes ; quant au suc de pissenlit, il perd son efficacité, même s'il n'est chauffé que quelques secondes.

Reichborn Kjennerud a montré que la résistance à la chaleur des sucs du chou blanc et du pissenlit était accrue si on les additionnait d'une très faible quantité d'acide.

Holst et Fröhlich ont cherché à extraire en présence des acides les substances spécifiques des aliments antiscorbutiques et sont arrivés aux conclusions suivantes :

L'extrait de chou traité par l'acide citrique donne des résultats satisfaisants ;

L'extrait traité par l'alcool donne des résultats moindres ;

L'extrait traité par les éthers ou le pétrole ne produit plus aucun effet.

On peut conclure avec Holst et Fröhlich que le scorbut est dû à l'absence ou l'insuffisance dans les aliments de certaines substances de nature encore inconnue. D'autre part, il n'est pas prématuré de se demander si elles ne sont pas à même radical, mais sous forme de combinaisons chimiques variables, qui pourraient peut-être expliquer leur plus ou moins grande activité.

De son côté, Esser provoque le scorbut chez les chèvres nourries au lait stérilisé. Bactenstein, puis Fröhlich devaient constater également que le lait cuit n'empêche pas le scorbut, alors que le lait cru le guérit.

Il résulte de tout ceci que, dans les aliments frais, il existe vis-à-vis du scorbut, de même que pour le béribéri, comme le pensait Hutinel, des substances spécifiques inconnues, mais dont l'action, préventive et curative, n'est pas à mettre en doute.

Les recherches d'Hopkins (1912) ont montré que ces substances jouaient aussi un rôle dans la croissance. Hopkins divise en deux lots des jeunes rats de même souche. Au premier lot, il donne uniquement des aliments purifiés : caséine extraite à l'alcool, amidon, saccharose, sels, saindoux. Le second lot reçoit la même ration, mais additionnée de trois centimètres cubes de lait par individu et par jour. L'adjonction de ce lait, de valeur énergétique infime, a cependant une efficacité considérable. Les rats du second lot continuent de croître régulièrement, tandis que ceux du premier lot subissent un brusque arrêt dans leur développement. Si, ensuite, aux animaux du deuxième

lot, on supprime cette quantité minime de lait et qu'on l'ajoute au régime des rats du premier lot, les courbes de croissance ne tardent pas à s'inverser.

Ces expériences établissent de façon certaine qu'une ration alimentaire énergétiquement suffisante, mais constituée d'éléments *purs* ou *purifiés,* ne suffit pas à assurer la croissance et qu'une quantité très petite d'aliment *naturel,* ajoutée à ces éléments artificiellement purs, rétablit l'équilibre. L'aliment naturel contient, selon Hopkins, une substance « que l'organisme est incapable de synthétiser ».

CHAPITRE II

Les Vitamines. — Les Avitaminoses. — Les maladies par carence.

Jusqu'en 1912, les connaissances que l'on possède sur la nature et les propriétés mêmes de ces substances particulières sont très réduites. Grijns, Eijkman, Terruchi, Fraser et Stanton, Stepp et d'autres ont, à maintes reprises, essayé d'isoler ces substances. Ils ont trouvé qu'elles étaient solubles dans l'eau, l'alcool et l'alcool chlorhydique ; que le chauffage prolongé les détruisait.

Thompson et Simpson, Edie, Moore et Webster les ont retrouvées dans de nombreuses graines et ont prouvé que la levure de bière en était pourvue abondamment.

C'est alors que paraît, en juillet 1912, le Mémoire de Sukuzi, Shiamamura et Odaké (de Tokio), sur la découverte « d'une partie constituante du son du riz ». Ces auteurs parviennent à isoler du son du riz une

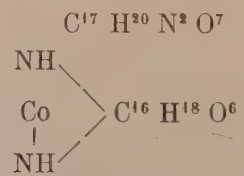
substance cristallisée, qu'ils appellent *orizanine*. Elle possède des propriétés préventives et curatives vis-à-vis des accidents causés par une alimentation exclusive au riz décortiqué. L'orizanine se trouverait dans presque tous les aliments naturels et toute alimentation doit en fournir une dose minima. Ces expérimentateurs ont remarqué que tout régime composé d'aliments purifiés amène des troubles graves, tandis que la nutrition continue d'être normale si on ajoute une petite quantité de cette substance. L'orizanine est très active : l'injection de 5 milligrammes à 1 centigramme suffit pour guérir en peu de jours les accidents du béribéri. Malgré leurs tentatives, ces auteurs n'ont pas réussi à établir avec précision la composition chimique de cette substance.

⁂

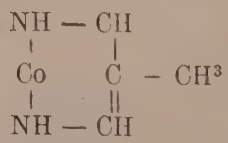
La question prend toute son ampleur avec les travaux de Casimir Funk, de Londres, qui publie en 1913 les résultats de ses longues et laborieuses recherches. Par la méthode dite « des fractionnements », il obtient une substance définie, ayant toutes les propriétés de l'orizanine, et qu'il appelle d'un nom symbolique : la *vitamine*. Funk traite par l'alcool froid, saturé d'acide chlorhydique, 50 kilogs de balle de paddy. La substance qu'il recherche, étant soluble dans l'alcool, passe dans l'extrait. Il y a ainsi élimination de l'amidon, des albuminoïdes, des éléments minéraux, qui entrent dans la constitution de la balle. Funk fait ensuite évaporer l'alcool dans le vide. Le résidu est

traité par l'eau bouillante : les graisses sont ainsi séparées de la substance qui se dissout. La solution aqueuse est précipitée par l'acide phosphotungstique. La substance reste dans le précipité qu'on décompose par la baryte. Funk élimine l'excès de baryte, puis concentre et reprend par l'alcool. Il précipite ensuite par le bichlorure de mercure une grande quantité de choline venant de l'hydrolise acide subie par les léci-thines au cours de la première extraction à l'alcool saturé d'acide chlorhydique. Après filtrage, il traite le filtrat par le nitrate d'argent. Dans le précipité se trouve une base cristallisable dans l'alcool. Cette base est bien la substance cherchée ; cette base est bien la vitamine, car, administrée à des animaux atteints d'accidents béribériques, elle produit une amélioration rapide (1).

Funk établit sa formule :

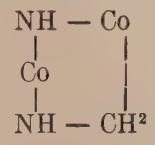


Le radical est le même que celui des bases pyrimidiques. Rappelons, pour mémoire, que la formule détaillée de la thymine, par exemple, est la suivante :

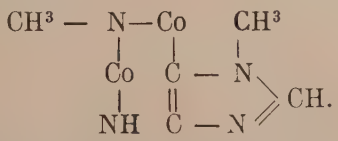


(1) In Schæffer.

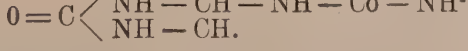
La constitution chimique de la vitamine est également voisine de celles de l'hydantoïne :



de la paraxanthine :



La vitamine est, dans son obtention par la méthode des fractionnements, accompagnée de certains composés chimiques, en particulier de l'allantoïne ou diuréide glyoxylique, qui a pour formule :



Funk pense que la vitamine entre dans la constitution de l'acide nucléinique, qu'elle est voisine des purines, composés qui font partie des substances résultant de la désintégration des nucléines. Il recherche à ce propos si l'allantoïne, la paraxanthine et l'hydantoïne ont les mêmes propriétés biologiques que la vitamine. Il constate que leur ingestion même prolongée, si elle amende rapidement les troubles que nous connaissons, ne produit qu'une amélioration passagère.

La vitamine peut être à l'état libre ou combiné. Mac Lean, obtenant la vitamine par des procédés de purification, la retrouve toujours dans les eaux de lavage des phosphatides extraites des tissus animaux, en particulier du rein de cheval. C'est d'ailleurs, pour cet

auteur, une nouvelle preuve de la relation qui existe entre les vitamines et les purines, grâce aux nucléines qui sont des substances phosphorées dont dérivent les phosphatides. C'est pourquoi Funk admet que la vitamine se rapproche des substances qui entrent dans la composition chimique des noyaux cellulaires.

La vitamine a été extraite par Funk de nombreux aliments. Son point de fusion est variable avec son origine. C'est ainsi que la vitamine du son de riz fond à 233°, comme celle de la levure de bière, tandis que celle du lait fond à230° et celle de la cervelle de bœuf à 203°. Funk ne précise pas si leur constitution chimique est identique à celle de la balle de paddy.

En tous les cas, de quelque source qu'elles proviennent, les vitamines sont de très faible rendement. Funk ne retire que 4 décigrammes de vitamine de 50 kilogs de balle de paddy et seulement 2 gr. 50 de 100 kilogs de levure. Il est vrai d'ailleurs que 2 à 4 milligrammes suffisent pour faire disparaître en 3 heures les symptômes nerveux du béribéri.

Comment, d'après Funk, l'organisme réagit-il quand il est privé de vitamine ? Il semble, d'après cet auteur, que l'organisme commence par s'adresser à ses *réserves* en vitamine (1) ; il mettrait d'abord à contribution les masses musculaires, puis le tissu nerveux. On sait, d'autre part, que chez les pigeons atteints de polynévrite expérimentale, non seulement

(1) On admet généralement que l'organisme possède des réserves en vitamines. Ces vitamines des tissus, suppléant au défaut des vitamines alimentaires, contribueraient au maintien de l'équilibre vital pendant un temps plus ou moins long, variable avec les espèces animales, qu'on appelle la *période latente*. (Maignon, Brocq-Rousseu).

la teneur en azote total est abaissée, mais également la teneur en phosphatides. Or, on vient de voir les relations qui existent entre ces corps et les vitamines. Résumant leur action, Funk est d'avis qu'elles « interviennent dans le processus de l'assimilation, et que, si la vitamine fait défaut, l'assimilation se trouve entravée ». Aussi réunit-il sous le nom de maladies de « sous-nutrition », qu'il appelle encore maladies par « déficience », toutes les affections dont nous avons étudié les principaux symptômes au début de ce travail, pour les grouper dans un même chapitre : « les avitaminoses ».

On peut se demander si chaque avitaminose est produite par la déficience d'une vitamine spéciale. Funk ne l'a pas démontré. Il a mis nettement en évidence la vitamine antibéribérique, qu'il a isolée du son de riz, du lait, de la viande, de la levure de bière. Cette vitamine résiste à la dessication, à la cuisson et ne disparaît que si elle est chauffée à 120°.

Il faut attendre les travaux importants de Weill et Mouriquand, parus en 1914, 1915, 1916, pour connaître plus intimement la nature et l'action des diverses vitamines. Weill et Mouriquand, ainsi que Hugounencq, pensant que les avitaminoses sont en définitive des maladies dues au manque d'une substance nécessaire, créent le terme de carence (carere : manquer) et désignent par ce mot toute maladie produite par l'ingestion d'aliments privés de vitamine. Ils définissent celle-ci « une substance-ferment nécessaire, à doses minimales, à la nutrition normale ».

Nous ne rappellerons pas ici les expériences mul-

tiples qu'ont poursuivies ces auteurs. Il semble qu'ils aient épuisé avec une logique remarquable toute la série des expérimentations possibles dans le domaine de la Carence. Nous nous bornerons à mentionner ce qui peut être utile au développement de la question.

Weill et Mouriquand montrent d'abord que la substance-ferment ou vitamine est bien localisée dans la cuticule de toutes les céréales (blé, orge, avoine, maïs, riz, etc...) ; que les légumineuses, les fruits, les légumes frais, les viandes crues, congelées ou saumurées, la contiennent également. Ils prouvent ensuite que l'alimentation décortiquée, puis stérilisée, produit plus vite les phénomènes de carence que l'alimentation décortiquée, mais non stérilisée. Ils donnent à ce phénomène le nom d' « hypercarence ».

A leur avis, il y a plusieurs substances-ferments. En dehors de la vitamine antibéribérique de Funk, il existerait une substance-ferment antiscorbutique, de constitution chimique encore inconnue, liée à la précédente dans la plupart des aliments. Tel est l'avis de Cooper, pour qui le pouvoir de la substance-ferment antiscorbutique dépendrait de « l'état vivant » de l'aliment qui la contient. C'est aussi ce que pensent Harden et Zilva (1918).

Existe-t-il une vitamine de croissance ? Après les expériences concluantes d'Hopkins (1912) et celles d'Osborne et Mendel (1914-1916), qui montrent l'impossibilité de se développer pour des animaux nourris uniquement d'aliments synthétiques, les recherches de Weill et Mouriquand tendent aussi à prouver que la

croissance de l'animal ne peut se produire que par l'intervention d'une substance-ferment, malgré une ration alimentaire chimiquement convenable. Il se pourrait même, d'autre part, que les vitamines activent la croissance des tumeurs, qui sont, comme on le sait, formées de tissus en évolution (Funk).

Les vitamines joueraient également un rôle indirect dans l'assimilation et particulièrement dans le métabolisme des hydrocarbonés. Il semble, d'après Funk, que la consommation exagérée d'hydrates de carbone appauvrisse rapidement l'organisme en vitamine.

Les vitamines ont-elles quelque rapport avec l'évolution de la tuberculose ?

Agissent-elles sur les humeurs et les tissus, en particulier sur le sang ?

Agissent-elles de même manière sur des races différentes ?

Autant d'interrogations posées, auxquelles il serait intéressant de pouvoir répondre.

⁂

A la suite des travaux de Funk, de Weill et Mouriquand, de nombreux auteurs ont apporté à la question des vitamines le tribut de leurs réflexions et de leurs constatations. Nous ne rapporterons ici que ce qui peut compléter notre étude, de manière à posséder une vue d'ensemble générale sur cette question.

Stassano (1914) a scrupuleusement recherché quels étaient les aliments qui contenaient des vitamines.

D'après lui, sont riches en vitamines : le lait de femme, le lait de vache cru, la levure fraîche; le fromage, le jus de viande, le jaune d'œuf, le bouillon, le bouillon de légumes, tous les légumes frais, les fruits frais, les pommes de terre fraîches, les jus de fruits crus, les compotes, le pain complet de blé et d'avoine, le riz rouge, les viandes peu rôties, l'huile de foie.

Seraient au contraire peu riches en vitamines ou n'en contiendraient pas du tout : les laits stérilisés, les laits condensés, les fruits secs, le blanc d'œuf, les extraits de viande stérilisés, la farine blanche de blé, le pain blanc, le riz blanc, le sajou, le maïs séché et décortiqué, les conserves de viande.

Selon Hess et Hunger (1918), le jus d'orange frais et l'extrait alcoolique de jus d'orange contiennent les vitamines antiscorbutiques. Le scorbut disparaît chez des cobayes auxquels on donne une nourriture exclusivement scorbutigène (foin, avoine et eau), mais à qui l'on fait absorber chaque jour 1 centimètre cube 1/2 de jus d'orange frais. Si l'on supprime cette dose infime, le scorbut reparaît.

L'œuf, l'huile de foie n'ont aucune valeur antiscorbutique. On sait qu'il en est de même pour la bière, alors que le vin est un très bon antiscorbutique (Weill et Mouriquand, 1916, Harden et Zilva, 1918).

Harden et Robinson montrent que les jus d'orange et de citron traités par l'évaporation dans certaines conditions gardent leur action antiscorbutique. D'après eux, la gelée de pommes bien préparée posséderait aussi une action antiscorbutique.

Wedder et Williams, traitant le béribéri humain

par des injections de vitamine de Funk, ont trouvé qu'elle guérit seulement la forme nerveuse du béribéri. La forme asystolique est améliorée par l'administration de la partie de l'extrait de balle de paddy qui reste dans le filtrat après la précipitation de la vitamine par l'acide phosphotungstique. Ces auteurs concluent à l'existence de deux vitamines dans la cuticule du riz.

⁂

De l'exposé succinct, mais aussi complet que possible que nous venons de faire, on peut conclure à l'existence de substances spéciales, appelées substances-ferments, par les uns, vitamines par les autres. Certaines de leurs propriétés nous sont connues ; on sait leur caractère biologique ; on ignore par contre presque tout de leurs caractères chimiques. Et, si Funk a pu isoler une vitamine et lui donner une formule définie, il faut bien reconnaître qu'il n'a pu faire de même pour les autres. La constitution exacte, la nature même de ces substances demeurent encore imprécises. Tant qu'il en sera ainsi, la pathogénie des maladies par carence restera dans le domaine de l'hypothèse ; on sait que la déficience des vitamines la produit, mais on ignore par quel mécanisme.

⁂

A cause de ces imprécisions, quelques auteurs ont été tout récemment jusqu'à nier l'existence des vitamines. D'autres ne croient pas qu'elles interviennent

dans la production des phénomènes de carence. C'est ainsi que Sarachaga (1918) n'admet pas qu'il y ait une relation entre l'apparition du scorbut et l'absence de vitamines. Il cite, à l'appui de cette thèse, de nombreuses observations d'états scorbutiques qui se sont développés malgré l'ingestion d'aliments frais, variés et abondants.

De même, Fraga (1919), après Schibayama, Patrick et Manson, estime qu'une alimentation exclusive crée seulement un état de moindre résistance qui permet une plus grande réceptivité à l'égard de la maladie. Cet auteur nourrit des condamnés à mort uniquement de céréales décortiquées et stérilisées et constate qu'ils deviennent asthéniques, mais ne présentent pas les symptômes particuliers du béribéri ou du scorbut. Fraga en conclut que « la carence alimentaire peut être à peine considérée vis-à-vis de certaines affections comme une cause prédisposante ».

Ces faits sont trop récents pour qu'on ait pu les contrôler par d'autres expériences. Ils sont trop peu nombreux, d'autre part, pour qu'ils aient quelque valeur au point de vue scientifique. Aussi, ne suivrons-nous pas Sarachaga et Fraga dans leurs interprétations et leurs conclusions.

Au stade où se trouve actuellement la question des vitamines, il y a moins de faits scientifiquement établis que d'hypothèses émises. Certaines sont à rejeter ; d'autres sont à discuter et à vérifier. Nous allons nous arrêter devant trois d'entre elles au chapitre suivant.

CHAPITRE III

Vitamines et Acides aminés. Vitamines et Symbiotes. Vitamines et Ferments.

Récemment, certains auteurs se sont demandé si l'on devait considérer les vitamines comme des substances spéciales, formant un groupe défini, ou si, au contraire, on ne pouvait pas, sinon les confondre avec les acides aminés, du moins les en rapprocher.

Depuis les travaux de Fisher on sait que les acides aminés entrent, par enchaînement réciproque, et avec déshydratation, dans la constitution des matières protéiques. Ils peuvent se ramener à la formule schématique suivante :

$$NH^2 - CH - COOH$$
$$\quad\quad R$$

R représentant un groupement carboné variable.

Leur enchaînement réciproque aurait lieu par combinaison des groupes COOH et NH^2, avec mise en liberté d'H^2O.

Les acides aminés se divisent en trois groupes :

a) Les acides mono-aminés, mono-basiques et bibasiques (glycocolle, alanine, tyrosine, acide aspartique, etc...).

b) Les acides oxyaminés (sérine, proline, etc...).

c) Les acides diaminés (ornithine, lysine, etc...).

Au point de vue physiologique, on admet, surtout depuis les travaux de H. Delaunay (1910), que ce sont eux qui servent aux échanges azotés ; les acides aminés sont « les éléments azotés physiologiques », grâce à leur groupement carboné. Ils sont nécessaires, à dose minime, à la nutrition normale de l'organisme, qui est incapable d'en faire la synthèse.

Les expériences d'Henriques, d'Hopkins et Miss Wilcock sur le tryptophane, les recherches d'Osborne et Mendel sur la lysine, les travaux d'Abderhalden et d'Einbeck, ceux d'Hopkins et d'Ackroyd sur l'arginine et l'histidine, nous obligent à conclure que tous les acides aminés, qui sont à la base de la constitution des albuminoïdes, servent à la synthèse des purines et, partant, à l'élaboration du noyau cellulaire.

On saisit de suite pour quels motifs on a tenté d'assimiler les vitamines aux acides aminés. On a vu en effet au chapitre précédent les relations qui existent entre les nucléines et les purines d'une part, entre les purines et les vitamines d'autre part. Il n'est donc pas étonnant que certains expérimentateurs aient voulu identifier les substances-ferments et les acides aminés.

La nature chimique des vitamines n'est pas suffisamment connue pour qu'on puisse rejeter d'emblée

cette hypothèse. Nous ferons seulement remarquer qu'il ne semble pas logique d'identifier des substances dont les unes sont parfaitement connues quant à leur formule chimique, alors que les secondes ne le sont pas encore. De plus, la seule formule exacte que nous possédions est celle de la vitamine antibéribérique de Funk, que l'on est amené à considérer comme une base pyrimidique. Il faut reconnaître qu'il y a bien quelque différence entre la formule de cette base et celle d'un acide aminé.

D'autre part, ce n'est pas parce que les vitamines et les acides aminés ont des propriétés physiologiques communes qu'on doit les considérer comme semblables. Bien des corps dans l'organisme agissent de même façon, sans que, pour ce motif, on ait tenté de les identifier.

Contentons-nous pour le moment d'admettre avec Mac Carrisson que les vitamines, ainsi que les acides aminés, entrent dans la constitution des noyaux cellulaires et collaborent par des phénomènes de synthèse encore mal expliqués à la nutrition même de ces noyaux.

***

En 1918, dans son livre sur « Les Symbiotes », Paul Portier renverse toutes les hypothèses émises sur les vitamines. Alors qu'à l'heure actuelle tous ceux qui reconnaissent leur existence admettent qu'elles concourent à la nutrition du noyau des cellules, Portier, lui, est d'avis qu'elles demeurent toujours dans le cytoplasma, sous forme de symbiotes.

Du tissu graisseux Portier a réussi à isoler des bactéries, « qui partout se présentent avec les mêmes caractères morphologiques et physiologiques ». Elles forment une symbiose avec les cellules des êtres vivants. Ce sont elles que Portier désigne sous le nom de symbiotes. Ces microorganismes seraient capables de faire des synthèses et d'intervenir dans le métabolisme de la nutrition.

Estimant que les phénomènes de carence sont dûs à des troubles de l'assimilation, qui résultent d'une déficience de substances spéciales, Portier essaie de prouver que les « avitaminoses » ne sont que des « asymbioses », c'est-à-dire des maladies par déficit de symbiotes.

De même que les vitamines, tous les symbiotes sont détruits à la température de 120°. Ils se trouveraient également dans les enveloppes des graines. La stérilisation, la décortication auraient pour effet de priver les graines de leurs symbiotes.

D'autre part, pour montrer que les avitaminoses ne sont que des asymbioses, Bierry et Portier injectent à des animaux en état de carence une très petite quantité de symbiotes vivants. Ils ont ainsi réussi à rétablir à maintes reprises l'équilibre vital chez de jeunes animaux qui présentaient des troubles de carence.

Il résulterait de certaines expériences et d'examens histologiques minutieux que, « pendant la carence, il y aurait une mobilisation des symbiotes de certains organes afin de rajeunir ceux d'autres organes », dont « le métabolisme est plus actif et plus immédiatement indispensable à la conservation de l'individu ».

Continuant l'exposé de sa théorie, Portier croit que « l'idée dominante de l'asymbiose, dans les maladies par carence, est la sénescence des symbiotes des tissus et leur rénovation par les symbiotes de la nourriture ». Ceux-ci viendraient « se fusionner » avec les symbiotes des tissus afin de les « rajeunir ».

Les avitaminoses ne sont-elles que des asymbioses ? Les vitamines ne sont-elles que des symbiotes ? Tout le problème est ainsi remis à l'étude. Nous ne devons cependant pas, sous prétexte que le symbiote est, comme la vitamine, capable de synthèse, nous hâter de conclure à l'identité de ces deux éléments. Tant que la théorie de Portier — lui-même le reconnaît, — ne sera pas établie sur des faits plus précis que ceux qu'il rapporte, nous ne pouvons pas songer à faire nôtre cette hypothèse. Certes, elle est séduisante et plaît à l'imagination. C'est une raison de plus, pour ne l'adopter qu'après en avoir recueilli des preuves vraiment déterminantes.

***

Depuis cette année, tend à se faire jour une notion nouvelle quant à l'action des vitamines. Quelques auteurs émettent l'idée qu'elles sont des ferments. L. Bruntz et L. Spillmann partagent cette manière de voir. A propos de leurs recherches sur « les avitaminoses dans l'Armée », ils définissent ainsi les vitamines : « Ce sont, disent-ils, des corps de nature encore incomplètement connus, très actifs, qui, introduits dans l'organisme, favorisent les processus nutri-

tifs et sont indispensables au maintien intégral de la santé. En raison du fait que les vitamines à des doses infinitésimales et que la stérilisation prolongée par la chaleur à 120° les rendent inactives, on a pensé qu'elles étaient des ferments ».

C'est également l'avis de Mlle M. Romme, qui, dans sa thèse intéressante sur « les vitamines », se demande si leur mode d'action n'est pas comparable à celui des « agents catalytiques de la chimie ».

En avril dernier, à la Société de Biologie, au cours d'une communication de Linossier sur le développement de l'*Oïdium lactis* en milieu vitaminé, s'est élevée une longue discussion à propos de la sécrétion possible de vitamine par les microbes. Certains membres prétendaient que les vitamines sont des aliments ; d'autres soutenaient qu'elles sont des ferments.

Comme on le voit, la question en est toujours au même point ; on demande avant tout que soit donnée avec exactitude une définition objective des vitamines.

CHAPITRE IV

Les facteurs accesoires de la croissance et de l'équilibre. — Leurs rapports avec l'alimentation.

Etant données toutes les imprécisions dont est entouré le problème des vitamines, et les discussions légitimes qu'elles suscitent, il ne nous est pas possible actuellement de prendre parti pour l'une des théories que nous venons de citer. Nous étudierons dans ce chapitre une autre conception, à laquelle, provisoirement, nous nous rallions.

Depuis 1916, un certain nombre d'auteurs proposent de laisser de côté le terme de vitamine et de le remplacer par la dénomination de « facteurs accessoires de la croissance et de l'équilibre ». On verra d'ailleurs dans le courant de ce chapitre que les vitamines jusqu'ici connues constituent l'un de ces facteurs. Aussi peut-on, en attendant des précisions sur la nature exacte de ces substances, — et en laissant la porte ouverte à toute détermination rigoureuse — employer pour le moment le terme plus général de

« facteurs accessoires de la croissance et de l'équilibre ». Nous allons voir en quoi ils consistent, quelles sont leurs caractéristiques et leurs propriétés, puis nous étudierons leur mode d'action et leur rôle dans l'alimentation.

Après des travaux expérimentaux de plusieurs années, Mac Collum et Davis sont arrivés à cette conclusion qu'il existe « deux catégories de substances — de nature encore inconnue — nécessaires au métabolisme normal durant la croissance. L'une est soluble dans les graisses, elle accompagne les corps gras au cours des opérations effectuées pour les isoler de certaines substances alimentaires ». C'est le Facteur A. « L'autre est soluble dans l'eau et dans l'alcool, mais insoluble dans les graisses ». C'est le Facteur B. Nous allons étudier l'un après l'autre ces deux facteurs :

1° *Le facteur A, soluble dans les graisses* (*Fat soluble A accessory factor of growth.*) Il a été mis en évidence par Osborne et Mendel au cours de leurs recherches sur les acides aminés. Ces auteurs ont reconnu qu'il était nécessaire d'ajouter aux régimes synthétiques utilisés une légère quantité de beurre. A cette condition seulement, « la croissance et l'équilibre sont parfatement assurés, même pendant des périodes d'observation de 620 jours ». Le beurre apporte un élément indispensable, qui serait le facteur A. Des animaux témoins, qui, au lieu de beurre, absorbent en quantité énergétiquement équivalente de l'huile ou du saindoux, — lesquels ne contiennent pas le facteur A, — ne tardent pas à succomber.

D'autre part, Collum et Davis, soumettant des animaux à un régime complètement dégraissé (dextrine, caséine, lactose, sels, agar), observent une chute brusque du poids. Puis ils leur font ingérer de très petites quantités d'extrait éthéré de testicules de morue, très riches en graisses : la courbe pondérale se relève rapidement. Mais, si l'on continue à ne donner à ces animaux qu'un régime parfaitement dégraissé, ils meurent habituellement dans l'espace de trois mois. Les principaux symptômes résultant de la déficience du facteur A sont ceux de la xérophtalmie (œdème palpébral, opacité de la cornée, cécité). Certaines populations végétariennes du Japon et du Danemark présentent souvent ces accidents oculaires dont la thérapeutique consiste en ingestion de graisses animales. (Czerny et Keller, Bloch, Ronne, Mory). Mac Collum est d'avis que ces troubles résultent de la déficience du facteur A, soluble dans les graisses.

Parmi les aliments d'origine végétale, c'est surtout dans les parties vertes des feuilles et des corps gras extraits de ces feuilles qu'on trouve le facteur A. En revanche, les graines — partant les beurres végétaux — n'en contiennent pas, à part celles de soja, de lin et de millet.

Parmi les aliments d'origine animale, il y a lieu de faire une distinction : les tissus adipeux de réserve, composés surtout de glycérides, ne contiennent pas ou que très peu de facteur A, tandis que les tissus glandulaires, où dominent les lipoïdes, en sont abondamment pourvus.

Nos connaissances sur la nature et les caractères

chimiques du facteur A sont très limités. Grâce aux travaux de Mac Lean, Mac Arthur et Luckett, nous savons qu'il n'a pas d'analogie avec les cérébrosides, les glycérides, les phosphatides et qu'il diffère des produits de saponification de la lécithine et des phosphatides. Si, d'autre part, il accompagne les lipoïdes, c'est par un phénomène d'entraînement ou grâce à des caractères communs de solubilité. Mac Collum et Davis ont montré sa résistance à la saponification. Mais, si l'on saponifie le beurre et qu'on agite avec de l'huile d'amandes ou d'olives les savons obtenus, le facteur A passe en solution et les huiles ainsi préparées présentent les mêmes propriétés physiologiques que le beurre.

2° *Le facteur B, soluble dans l'eau* (*Water soluble B*). Nous ne rappellerons pas à nouveau les recherches d'Hopkins et de Funk sur les rapports de la croissance avec l'ingestion de levure de bière et de lait. De récentes expériences de Collum et Davis ont prouvé qu'une ration alimentaire, suffisante qualitativement et quantitativement, mais composée de matières protéiques pures, de beurre et de sels minéraux, est absolument incapable de prévenir une cachexie inévitable chez les animaux qui l'utilisent. Mais, si à cette ration on ajoute une faible quantité de lactose, les animaux retrouvent rapidement leurs forces et leur équilibre vital se rétablit promptement.

Autre fait : si dans un régime composé de sels, d'agar, de beurre, de caséine, de dextrine et de lactose, on remplace le lactose par de la dextrine en quantités égales, il survient bientôt un arrêt de la croissance.

On est donc autorisé à penser que le lactose contient le facteur B. D'autres expériences de Collum et Davis montrent qu'il existe également dans la couche des cellules à aleurone des graines. Funk et Macallum le retrouvent en abondance dans la levure de bière. Le petit lait, la caséine, les muscles, tous les éléments glandulaires en sont richement pourvus.

Nous remarquerons avec Schaeffer que la répartition du facteur B dans les aliments d'origine végétale et animale est en somme la même que celle du facteur A. « Ces deux facteurs se rencontrent en quantité notable dans les tissus riches en éléments cellulaires actifs et non dans les tissus de réserve ».

On sait que le facteur B est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il résulte des recherches de Cooper et de Funk qu'il résiste à l'hydrolyse par l'acide chlorhydique, l'acide sulfurique et l'acide nitreux. D'autre part, il est facilement absorbé par la terre à foulon et l'alumine précipitée.

On admet actuellement l'identité du facteur B et de la vitamine antibéribérique de Funk. Funk et Macallum ont, en effet, montré que la vitamine obtenue par la méthode des fractionnements possède un pouvoir curatif marqué vis-à-vis non seulement du béribéri, mais aussi des troubles de la nutrition. Les expériences d'Osborne et Mendel, de Collum et Simmonds, de Collum et Kennedy le prouvent également.

L'étude succincte que nous venons de faire des facteurs de la croissance et de l'équilibre nous permet de saisir combien ils sont intimement liés l'un à l'autre et comment la déficience de l'un d'eux se traduit dans

l'organisme. Poussant plus loin encore l'expérimentation, on peut se rendre compte de ce que peut donner une alimentation privée à la fois des facteurs A et B. On obtient leur élimination totale par la stérilisation des aliments à 120°, ou, mieux encore, par la méthode dite de « purification », bien mise en valeur par J.-C. Drummond (1916). Weill et Mouriquand, puis Drummond ont pu ainsi observer qu'après un arrêt de la croissance et une diminution du poids les animaux succombaient rapidement. Les troubles de la croissance évoluent dans ce cas avec une telle célérité que les phénomènes nerveux n'ont pas le temps d'apparaître.

Nous pouvons conclure, ainsi que Schaeffer, que les facteurs A et B sont l'un et l'autre indispensables à la croissance et au maintien de l'équilibre et que leur présence simultanée est nécessaire pour que l'organisme se développe normalement. Ceci ressort nettement des constatations cliniques et expérimentales.

⁂

Il est possible que les facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre n'agissent pas directement sur la nutrition. Weill et Mouriquand pensent que « leur action se fait vraisemblablement par l'intermédiaire des glandes closes qui seraient activées ». Rapprochons de cette idée celle de Pacchioni qui fait dépendre la croissance de la plus ou moins grande sécrétion des hormones formées par les glandes endocrines. Tout ceci n'est d'ailleurs qu'hypothèse.

Rappelons seulement qu'on a toujours constaté chez les animaux, qui présentent des troubles dûs à la déficience d'un ou des deux facteurs, une altération des glandes à sécrétion interne.

Funk a signalé chez les pigeons atteints de béribéri la disparition du thymus et des altérations cellulaires du corps thyroïde, de l'hypophyse, des glandes génitales. Weill, Mouriquand et P. Michel ont observé l'hypertrophie des surrénales. Tout dernièrement, Mac Carrisson, puis G. Houlbert ont trouvé sur des pigeons carencés de l'atrophie du thymus, des testicules, des ovaires, de la rate, du foie, du pancréas, des reins, du corps thyroïde.

Ces animaux présentent en outre des lésions de dégénérescence du cœur, de l'estomac, du cerveau, des muscles et du tissu osseux, ainsi qu'une diminution des globules rouges (20 0/0). Seules les surrénales sont hypertrophiées et il y a de l'hyperadrénalinémie.

Y a-t-il un rapport de cause à effet entre la déficience en facteurs A et B et l'apparition de ces altérations organiques, ou sommes-nous seulement en présence de phénomènes concomitants, dûs à un défaut de nutrition cellulaire ? Nous posons la question sans la résoudre.

⁂

L'absence des facteurs secondaires, écrit M^lle^ Romme, « a pour l'équilibre du métabolisme et la croissance de l'enfant des conséquences redoutables », qui font de la question qui nous intéresse « un des plus

gros problèmes de l'hygiène alimentaire ». Nous l'étudierons chez l'enfant et chez l'adulte.

D'après Comby, le nourrisson apporterait à sa naissance une provision de facteurs secondaires qui ne s'épuiseraient que lentement, si bien que les accidents dûs à un lait carencé n'apparaîtraient que lorsque serait épuisée la quantité susceptible d'assurer la nutrition normale. Or, nous savons que le lait contient les facteurs A et B ; nous savons, d'autre part, que le vieillissement et la stérilisation industrielle du lait peuvent produire des phénomènes de carence. De plus, Osborne et Mendel ont prouvé que le lait de vache ne contient pas autant de facteurs secondaires qu'on le pense habituellement. Il est donc de toute nécessité de connaître l'origine du lait qu'on destine aux nourrissons et les préparations qu'il a pu subir.

Il faut également surveiller l'alimentation d'une femme qui allaite. Mac Collum, Simmonds et Pitz ont montré que les facteurs A et B ne passent dans le lait qu'autant qu'en contient le régime alimentaire de la nourrice. On sait également que des enfants nourris par des mères atteintes de béribéri deviennent eux-mêmes béribériques. Par conséquent, il faut fournir à la nourrice une alimentation variée, suffisante, riche en légumes et en fruits.

Le problème d'une alimentation abondante en facteurs secondaires est aussi important pour l'adulte. Nous ne rappellerons pas ici les expériences relatées au cours de ce travail qui montrent nettement l'apparition et l'évolution des états béribériques et scorbutiques chez des sujets privés des facteurs A et B.

Au cours de cette guerre, au sein des troupes anglaises, des troupes italiennes et chez nos soldats, il a été constaté maints cas de scorbut, dûs à une alimentation trop pauvre en fruits et en légumes. On a fait jouer également au pain consommé dans l'armée un rôle considérable dans l'étiologie du scorbut (Mouriquand, Heckel). (Rappelons que le pain *blanc,* qui contient seulement 55 0/0 de blé, n'est qu'une brioche d'amidon, tandis que le pain *bis,* qui contient 85 0/0 de blé, est constitué par l'amande, le germe et la couche dite *merveilleuse,* qui renferme les facteurs secondaires).

Nous pouvons conclure qu'au même titre que les albuminoïdes, les graisses et les hydrates de carbone, dénommés *facteurs essentiels de la nutrition,* les facteurs A et B, dits *secondaires,* sont indispensables au développement de l'organisme et au maintien de l'équilibre vital. Ceux-ci ne servent à rien en l'absence de ceux-là. Aux matériaux fournis par la ration alimentaire, il faut ajouter ces éléments très particuliers, dont la caractéristique est d'être « vivants ». Weill et Mouriquand écrivent avec raison : « La vie est nécessaire à la vie ; il convient de garder dans une alimentation rationnelle le maximum utilisable d'aliments frais et vivants » (1).

(1) Depuis les travaux de Bottomley et Mockeridge (1917-1918), on admet que le règne végétal est comme le règne animal sous la dépendance de facteurs secondaires. Ceux-ci prennent alors le nom d'*Auximones.*

CHAPITRE V

Considérations sur les facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre, les diastases et les agents catalytiques.

Les notions acquises sur les propriétés des facteurs A et B nous autorisent à penser qu'ils ne sont pas étrangers au mécanisme des actions diastasiques et peuvent contribuer au métabolisme de la vie cellulaire. Nous allons essayer de pénétrer dans l'intimité même des phénomènes de nutrition et d'expliquer comment vis-à-vis des diastases agissent peut-être les facteurs secondaires. Hâtons-nous de dire que dans tout ce chapitre nous restons dans le domaine de l'hypothèse et que les réflexions personnelles que nous allons livrer engagent seulement notre propre responsabilité.

Nous laisserons volontairement de côté l'ancienne théorie qui, pour expliquer les actions multiples des

diastases dans la nutrition, a recours à des formules chimiques en contradiction avec les propriétés mêmes des hormones.

Les données récentes fournies sur la constitution de la matière et le substratum des actions physiques et chimiques, les théories dernièrement émises sur les radiations, les ions, l'électrolyse et l'état colloïdal des corps nous invitent à avoir des diastases une conception nouvelle et à expliquer leurs actions par un mécanisme physique.

Il est admis actuellement que certaines radiations — notamment celles des rayons β du radium et celles des rayons cathodiques, — formées par l'émission de minuscules particules chargées d'électricité négative, appelée électrons, provoquent sur la matière des effets analogues à ceux que produisent les diastases sur les aliments. D'autre part, les expériences de Curie sur le radium permettent de conclure que la matière n'est pas composée d'atomes irréductibles, formant un certain nombre de corps. Elles prouvent même que chacun de ces atomes est formé par l'agglomération de particules matérielles, chargées d'électricité positive, qui retiennent dans leur sphère d'attraction des corpuscules négatifs, ou électrons, identiques à ceux des rayons cathodiques et des radiations β du radium.

Ceci posé, essayons de montrer que les phénomènes diastasiques sont en rapport avec la présence des électrons. Il est reconnu maintenant que les diastases agissent toujours en milieu colloïdal. Or, les solutions colloïdales sont formées par des granules en suspension dans un milieu liquide. Ces granules sont de

nature soit albuminoïde, soit lipoïde. Quant au milieu liquide qui les renferme, il est constitué par de l'eau tenant en solution une quantité définie de corps électrolytiques, parmi lesquels domine le chlorure de sodium. Ces corps peuvent se dissocier et donner naissance à des ions, lesquels, par un mécanisme d'adsorption, se fixent à la surface des granules. Ces ions, comme tous les ions, sont porteurs d'une charge électrique, grâce à laquelle la substance colloïdale produira, si elle se trouve en milieu approprié, certaines modifications chimiques déterminées.

Ces modifications peuvent en tous points être comparées aux phénomènes catalytiques, dont un exemple typique est le dédoublement de l'eau oxygénée en eau et en oxygène en présence de la mousse de platine. Ces actions peuvent s'expliquer par une mobilisation d'électrons, par un transport de molécules. Or, il est admis depuis longtemps que les diastases agissent à la façon des matières catalytiques. Cependant, nous devons ici, avant de poursuivre notre analogie, répondre à deux objections importantes.

Première objection : la vitesse de réaction est particulièrement différente pour les actions catalytiques et pour les actions diastasiques.

Nous répondrons avec M. Achalme que la loi de la vitesse de réaction peut s'appliquer aux actions diastasiques si l'on tient compte de la perturbation dûe à la viscosité de la solution colloïdale. Pour ce faire, il n'y a qu'à introduire dans la formule de cette loi un coefficient correspondant aux retards apportés par la viscosité dans le transport moléculaire.

Deuxième objection : pour chaque corps déterminé, et pour ce corps seulement, il y a — tout au moins dans l'état actuel de la science — une diastase déterminée. De plus, si l'on songe que chaque corps a des isomères, il faut alors distinguer autant de diastases qu'il y a d'isomères. On ne comprend pas bien une telle spécificité, si la diastase est seulement considérée comme une source d'énergie mobilisant des électrons.

A ceci, M. Apert répond que la spécificité diastasique peut très bien « résulter d'une disposition topographique des électrons sur un des points de la surface de la substance colloïdale, telle que cette disposition soit adéquate à la disposition topographique des éléments qui composent la molécule du corps fermentescible ». On peut concevoir qu'un corps ayant une certaine configuration stéréochimique et stéréoélectronique puisse orienter dans un sens favorable la disposition stéréoélectronique des molécules voisines, de même qu'on conçoit qu'un corps électrisé électrise le corps dont on l'approche en y provoquant la mobilisation des électrons.

Ces deux objections étant levées, on peut expliquer par la même théorie les actions catalytiques et les phénomènes diastasiques. Cette conception physique de l'action diastasique liée, en définitive, à la notion de la répartition spéciale des électrons à la surface de la substance colloïdale, satisfait mieux l'esprit que la théorique classique basée sur la conception chimique des diastases. C'est de la théorie physique que se sert Turro pour expliquer l'action des ferments défensifs. A son avis, pour neutraliser les toxines provenant de

l'absorption intestinale, il n'est pas nécessaire que le foie oppose à chaque toxine une antitoxine. Il lui suffit de désintégrer la molécule toxique, de modifier sa configuration et sa constitution moléculaire pour rendre inoffensifs les produits intestinaux. Cette modification se ferait par action diastasique, telle que nous venons de l'envisager.

Puisque le métabolisme de la nutrition cellulaire est fonction des actions diastasiques, pourquoi ces actions diastasiques elles-mêmes ne seraient-elles pas en rapport avec l'existence des facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre ? Pourquoi ceux-ci, par leur disparition ou leur absence de l'organisme, ne provoqueraient-ils pas une modification des phénomènes diastasiques ? On peut admettre que la disparition de l'organisme des facteurs A et B entraîne une désintégration de la substance colloïdale, telle qu'il se produit une perturbation dans la disposition particulière des électrons au niveau de cette substance. De cette façon, les molécules voisines ne pourraient plus s'orienter dans un sens convenable ; l'absence ou la suppression des facteurs secondaires modifieraient en quelque sorte la constitution moléculaire du milieu colloïdal dans lequel opèrent les diastases, d'où impossibilité pour celles-ci d'agir sur les corps fermentescibles. Tout ceci n'est qu'une hypothèse, qu'autorisent la définition chimique encore vague et les propriétés physiologiques des facteurs de Collun et Davis.

Qu'il nous soit permis de rapprocher cette hypo-

thèse de celle faite par Delezenne sur « le zinc », en tant que « constituant cellulaire de l'organisme animal ». Après avoir montré l'existence constante du zinc dans toutes les sécrétions, dans tous les organes et tous les tissus, même le sang, Delezenne considère ce métal comme un élément essentiel de la cellule animale, où il jouerait un rôle actif. Etudiant les processus diastasiques que créent les intoxications par les venins des serpents, il constate que l'intensité des actions diastasiques est en rapport avec la teneur en zinc des différents venins. Il émet l'hypothèse que le zinc joue un rôle actif dans ces phénomènes catalytiques, et que normalement, dans la cellule animale, il remplit une fonction de même nature en intervenant dans les processus diastasiques nécessaires au métabolisme cellulaire.

Pourquoi n'en serait-il pas de même des facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre ? Pourquoi ne joueraient-ils pas le même rôle actif vis-à-vis des diastases ?

Dès 1912, Hopkins semble avoir eu cette conception. « Ce qui manque à la ration d'aliments purifiés, écrit-il, c'est peut-être un ou des complexus organiques que l'animal est incapable de synthétiser. Mais la quantité de ces complexes qui semble suffisante pour assurer la croissance est si petite qu'une action catalytique ou stimulante semble très vraisemblable ».

CONCLUSIONS

I. — Les Facteurs A et B ne sont pas une vue de l'esprit, mais existent réellement. Bien qu'il soit difficile de les extraire séparément des aliments qui les contiennent, on doit, ainsi que le prouvent les expériences cruciales d'Osborne et Mendel, de Collum et Davis, les diviser en deux catégories, suivant qu'ils sont solubles dans l'eau ou les graisses. On peut admettre qu'il y a plusieurs facteurs A et plusieurs facteurs B.

II. — Leur nature chimique est très peu connue. Si Funk a pu déterminer celle de l'un d'entre eux et prouver qu'il appartient aux bases pyrimidiques, il faut bien reconnaître que l'on ne connaît presque rien de leur constitution chimique.

III. — Leur rôle en pathologie est considérable ; on a vu les rapports de cause à effet qui existent entre eux et le béribéri, le scorbut, la pellagre. Il est possible qu'ils aient quelques rapports avec le rachitisme.

IV. — Leur action pathologique est intimement liée

avec leurs propriétés physiologiques. Les facteurs A et B sont aussi indispensables au métabolisme de la nutrition que les acides aminés. De même qu'on ne peut pas faire face au minimum d'azote de la ration alimentaire avec n'importe quelle substance protéique, de même, dans le choix des aliments, on doit rechercher ceux qui contiennent une quantité suffisante des facteurs A et B. Comme « certains édifices moléculaires complexes », ils « n'ont pas de valeur énergétique, mais sont indispensables à la vie ».

V. — C'est à tort que les facteurs A et B sont appelés *facteurs secondaires* de la croissance et de l'équilibre. Leur rôle est aussi important que celui des graisses, des albuminoïdes, des hydrates de carbone, qu'on appelle *facteurs essentiels*. Aussi proposons-nous d'appeler les facteurs A et B les *facteurs complémentaires* de la croissance et de l'équilibre.

VI. — Les Facteurs complémentaires n'agissent pas en tant qu'aliments comme les facteurs essentiels. Il n'est pas impossible qu'ils aient quelque action sur les diastases.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

ETUDE EXPERIMENTALE

Notre intention première, en commençant ce travail, était de faire une thèse uniquement expérimentale. Mais le peu de temps dont nous disposions, la difficulté que nous avions de redonner rapidement au Laboratoire de Physiologie sa physionomie d'avant-guerre, ne nous permettaient pas de nous consacrer à des études exclusivement expérimentales, toujours longues et absorbantes. C'est pourquoi nous avons décidé de faire un exposé aussi complet que possible de la question des Facteurs complémentaires de la croissance et de l'équilibre. Cependant, suivant notre idée première, nous avons dressé un plan d'expériences relatives à cette question et entrepris quelques-unes d'entr'elles. Nous en publions ici seulement une Série (Série I), qui forme en quelque sorte une introduction à celles qui sont en cours actuellement.

Toutes ces expériences sont faites sur de jeunes sujets, des enfants rachitiques en traitement à l'Hos-

pice J.-B. Thiéry, de Maxéville (1). Elles ont pour but de nous rendre compte comment agissent les facteurs A et B sur le terrain spécial qu'est le rachitique. Nous avons cherché à opérer chaque fois dans des conditions rigoureusement semblables : la balance qui sert aux pesées est toujours à la même place ; les pesées se font sensiblement aux mêmes heures ; tous les enfants sont placés dans les mêmes conditions d'habitat, de milieu, de température, etc.

SERIE I

Dans cette première série, nous avons recherché si les facteurs complémentaires ont une influence quelconque sur le poids. Pour ce faire, à un certain nombre d'enfants, dont le poids est stationnaire (2) depuis plusieurs mois, nous avons donné chaque jour, en très petite quantité, de façon qu'ils n'interviennent pas *quantitativement* dans la ration alimentaire, des aliments que l'on sait renfermer les facteurs A et B. Nous avons réparti les sujets en trois groupes, chaque groupe recevant une petite quantité d'aliments différents.

(Pour éviter une cause d'erreur possible, nous avons supprimé, huit jours avant le début des expériences, le traitement, qui consistait en absorption de phosphates).

(1) Annexe de la Clinique des Enfants de l'Hôpital civil.

(2) Nous admettons qu'est stationnaire un poids qui ne varie que de 5 à 15 grammes en trois mois.

GROUPE A

A 5 enfants, dont le poids est stationnaire depuis 3 mois, nous donnons tous les matins, à partir du 25 mai, pendant 35 jours, en plus de leur nourriture habituelle et semblable chez tous, un jaune d'œuf crû (1), que l'on sait contenir les facteurs A et B.

Tous les 5 jours, les enfants sont pesés minutieusement.

OBSERVATION I. — Gaston T....., rachitique, 17 mois.

Le *20 mai.* — Bosses frontales saillantes. Maigreur généralisée des membres. Impotence musculaire marquée. Incurvation légère des radius. Thorax en carène. Gros ventre avec circulation collatérale développée. Ne marche pas. Dentition normale.

Taille : 0 m. 71 (moyenne : 0 m. 74).

Poids : 7 kilogr. (moyenne : 9 k. 500).

Le *25 mai.* — Poids : 7 kilogr.

Le *31 mai.* — Poids : 7 k. 200.

Le *5 juin.* — Poids : 7 k. 850.

Du *8 au 10 juin.* — Diarrhée.

Le *10 juin.* — Poids : 7 kil. 250.

Le *15 juin.* — Poids : 7 k. 720.

Le *20 juin.* — Poids : 7 k. 350.

Le *25 juin.* — Poids : 7 k. 100.

Le *30 juin.* — Poids : 7 kil. 420.

(1) Le jaune d'œuf contient environ 1 gramme d'albumine ; il ne peut donc pas être considéré comme un aliment.

OBSERVATION II. — Raymond C....., rachitique, 3 ans, 1 mois.

Le *20 mai.* — Bosses frontales saillantes. Epiphyses volumineuses. Genu valgum. Dentition normale.

Taille : 0 m. 87 (moyenne : 0 m. 87).

Poids : 11 k. 650 (moyenne : 12 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 11 k. 650.

Le *31 mai.* — Poids : 11 k. 900.

Le *5 juin.* — Poids : 11 k. 920.

Le *10 juin.* — Poids : 11 k. 920.

Le *15 juin.* — Poids : 11 k. 700.

Le *20 juin.* — Poids : 12 k. 020.

Le *25 juin.* — Poids : 11 k. 350.

Le *30 juin.* — Poids : 11 k. 600.

OBSERVATION III. — Emile L....., rachitique, 2 ans, 4 mois.

Le *20 mai.* — Grosse tête. Incurvation des radius. Gros ventre. *Ne marche ni ne se tient debout.* Ne parle pas. *Les gencives saignent très facilement.* Dentition normale.

Taille : 0 m. 79 (moyenne : 0 m. 82).

Poids : 9 k. 210 (moyenne : 11 k. 500).

Le *25 mai.* — Poids : 9 k. 210.

Le *31 mai.* — Poids : 9 k.300.

Le *5 juin.* — Poids : 9 k. 650.

Le *10 juin.* — Poids : 9 k. 555.

Le *15 juin.* — Poids : 9 k. 340. *Se tient debout et marche.*

Le *20 juin.* — Poids : 9 k. 300.

Le *25 juin.* — Poids : 9 k. 100.
Le *30 juin.* — Poids : 9 k. 350.
Les gencives saignent toujours aussi facilement.

OBSERVATION IV. — Raymond B....., rachitique, 5 ans, 9 mois.
Le *20 mai.* — Légère incurvation des radius. Gros ventre. Dentition normale.
Taille : 0 m. 83 (moyenne : 1 m. 03).
Poids : 10 k. 700 (moyenne : 15 k. 700).
Le *25 mai.* — Poids : 10 k. 700.

Le *31 mai.* — Poids : 10 k. 300.
Le *5 juin.* — Poids : 10 k. 270.
Le *10 juin.* — Poids : 10 k. 400.
Le *15 juin.* — Poids : 10 k. 420.
Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 150.
Le *30 juin.* — Poids : 10 k. 200.

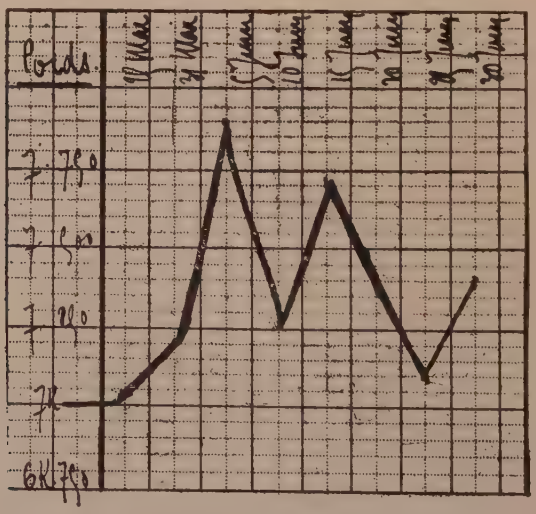
OBSERVATION V. — Jean S....., rachitique, 8 ans.
Le *20 mai.* — Grosse tête. Crâne volumineux. Gros ventre. Dentition normale.
Taille : 0 m. 85 (moyenne : 1 m. 15).
Poids : 11 k. 710 (moyenne : 19 k. 500).
Le *25 mai.* — Poids : 11 k. 710.

Le *31 mai.* — Poids : 11 k. 200.
Le *5 juin.* — Poids : 11 k. 540.
Le *10 juin.* — Poids : 11 k. 400.
Le *15 juin.* — Poids : 11 k. 140.
Le *20 juin.* — Poids : 11 kilogr.
Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 910.
Le *30 juin.* — Poids : 11 k. 130.

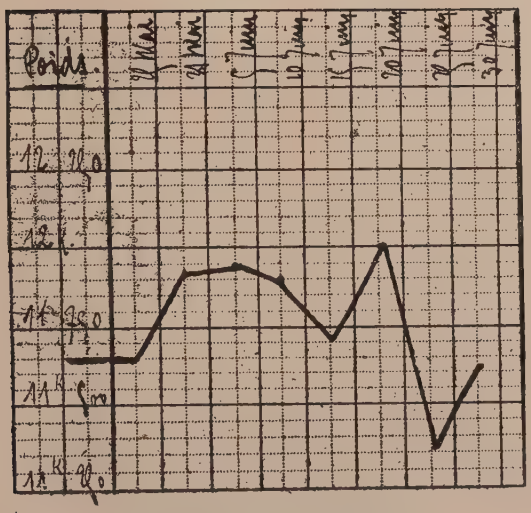
Les courbes des Observations I, II, III, présentent des caractéristiques semblables : au début, il y a une augmentation nette du poids, suivie après quelques oscillations d'une chute considérable, puis d'une nouvelle augmentation très légère.

Les courbes des Observations IV et V indiquent une diminution importante du poids.

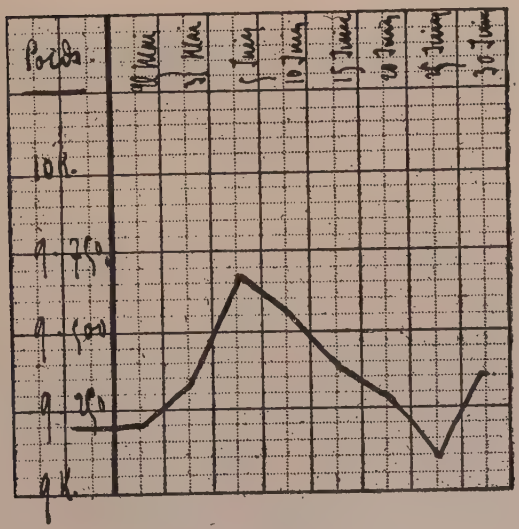
Comment interpréter l'ensemble des oscillations que l'on constate sur les cinq diagrammes ? Cet ensemble traduit-il une perturbation dans les phénomènes de nutrition ou une réaction assez vive de l'organisme vis-à-vis des facteurs complémentaires ? Cette réaction sera-t-elle suivie d'une adaptation de l'organisme au régime nouveau ? Compléterons-nous bientôt les diagrammes par une ligne ascendante ; asisterons-nous bientôt à une augmentation progressive et définitive du poids ?



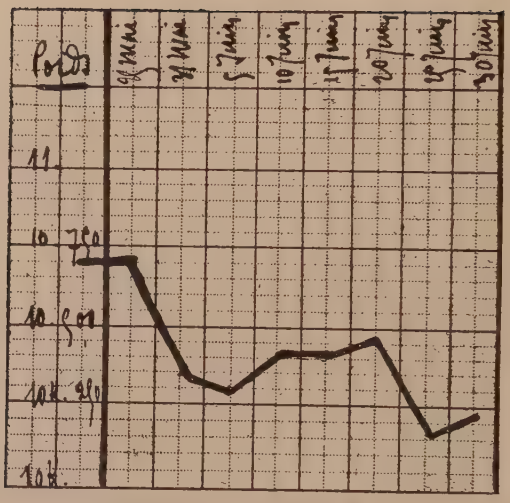
Observation I (Gaston T....).



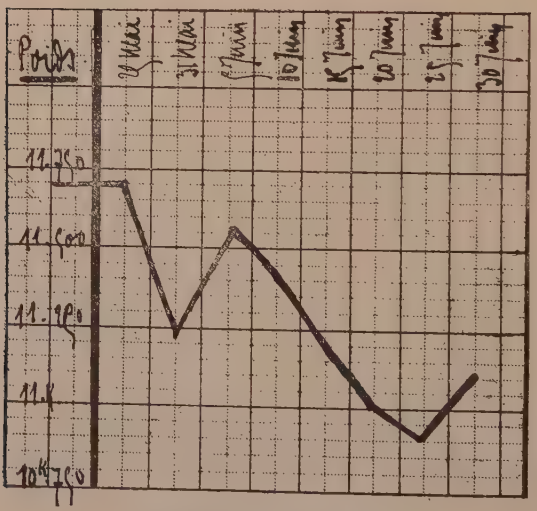
Observation II (Raymond C....).



Observation III (Emile L....).



Observation IV (Raymond B....).



Observation V (Jean S. ..).

GROUPE B

A 5 enfants, dont le poids est stationnaire depuis 3 mois, nous donnons tous les matins, à partir du 25 mai, pendant 35 jours, en plus de leur nourriture habituelle et semblable chez tous, 20 centimètres cubes de lait crû (1) de chèvre, que l'on sait contenir les facteurs A et B.

Tous les 5 jours, les enfants sont pesés minutieusement.

OBSERVATION I. — Suzanne B..., rachitique, 21 mois.

Le *20 mai.* — Epaississement des épiphyses. Légère impotence musculaire. Gros ventre. Nystagmus. Dyspnée par déformation. Crie quand on la touche. *Ne se tient pas debout ni assise.* Dentition : une incisive en haut, 3 incisives en bas, espacées, petites.

Taille : 0 m. 62 (moyenne : 0 m. 74).

Poids : 5 k. 950 (moyenne : 9 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 5 k. 950.

Le *31 mai.* — Poids : 5 k. 750.

Le *5 juin.* — Poids : 5 k. 840.

Le *10 juin.* — Poids : 5 k. 600.

Le *15 juin.* — Poids : 5 k. 620.

Le *20 juin.* — Poids : 5 k. 650.

(1) 1° La chèvre étant réfractaire à la tuberculose, son lait peut être absorbé crû sans danger.

2° 20 centimètres cubes représentent 300 gouttes (au compte-goutte de calibre habituel).

Le *22 juin.* — *Se tient assise.*
Le *25 juin.* — Poids : 5 k. 700.
Le *30 juin.* — Poids : 5 k. 670.

OBSERVATION II. — Marie V....., rachitique, 2 ans, 7 mois.

Le *20 mai.* — Membres inférieurs grêles. Ventre gros. Se tient debout. Ne marche pas. Dentition normale.
Taille : 0 m. 77 (moyenne : 0 m. 81).
Poids : 7 k. 750 (moyenne : 11 kilogr.).
Le *25 mai.* — Poids : 7 k. 750.

Le *31 mai.* — Poids : 7 k. 440.
Le *5 juin* — Poids : 7 k. 860.
Le *10 juin.* — Poids : 7 k 510.
Le *15 juin.* — Poids : 7 k. 650.
Le *20 juin.* — Poids : 7 k. 650.
Le *25 juin.* — Poids : 7 k. 460.
Le *30 juin.* — Poids : 7 k. 680.

OBSERVATION III. — Georgette R..., rachitique, 2 ans.

Le *20 mai.* — Thorax aplati transversalement. Légère incurvation des radius. Epaississement des épiphyses. Impotence musculaire. Ne se tient pas debout. La colonne vertébrale présente une gibbosité (région lombaire). Dentition irrégulière.
Taille : 0 m. 70 (moyenne : 0 m. 81).
Poids : 6 k. 950 (moyenne : 11 kilogr.).
Le *25 mai.* — Poids : 6 k. 950.

Le *31 mai.* — Poids : 6 k. 800.
Le *5 juin.* — Poids : 6 k. 900.

Le *10 juin.* — Poids : 6 k. 970.
Le *15 juin.* — Poids : 6 k. 700.
Le *20 juin.* — Poids : 6 k. 780.
Le *25 juin.* — Poids : 7 kilogr.
Le *30 juin.* — Poids : 7 k. 150.

OBSERVATION IV. — Lucie H....., rachitique, 2 ans, 4 mois.

Le *20 mai.* — Base du thorax évasée. Gros ventre. Se tient debout, ne marche pas. Dentition normale.
Taille : 0 m. 76 (moyenne : 0 m. 81).
Poids : 7 k. 900 (moyenne : 11 kilogr.).
Le *25 mai.* — Poids : 7 k. 900.

Le *31 mai.* — Poids : 7 k. 800.
Le *5 juin.* — Poids : 8 k. 120.
Le *10 juin.* — Poids : 8 k. 120.
Le *15 juin.* — Poids : 7 k. 820.
Le *29 juin.* — Poids : 7 k. 900.
Le *25 juin.* — Poids : 8 k. 150.
Le *30 juin.* — Poids : 8 k. 360.

OBSERVATION V. — Aline B....., rachitique, 2 ans, 7 mois.

Le *20 mai.* — Epaississement des épiphyses supérieures. Incurvation des radius. Déformation des épiphyses inférieures. Thorax rétréci. Gros ventre allongé. Se tient debout, ne marche pas. Dents irréulières, espacées, petites.
Taille : 0 m. 68 (moyenne : 0 m. 81).
Poids : 6 k. 250 (moyenne : 11 kilogr.).

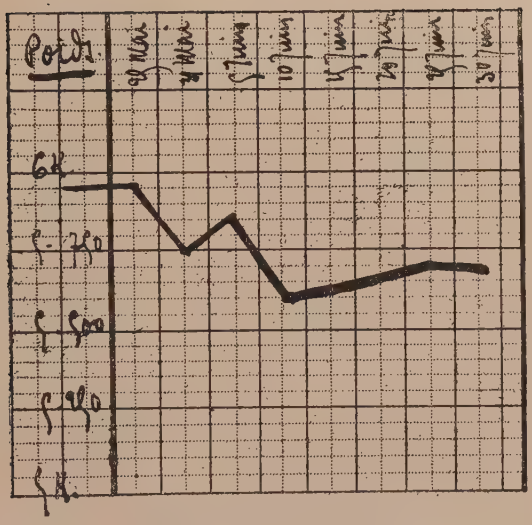
Le *25 mai.* — Poids : 6 k. 250.

Le *31 mai.* — Poids : 6 k. 550.
Le *5 juin.* — Poids : 6 k. 850.
Le *10 juin.* — Poids : 6 k. 890.
Le *15 juin.* — Poids : 7 kilogr.
Le *20 juin.* — Poids : 7 k. 050.
Le *25 juin.* — Poids : 7 k. 050.
Le *30 juin.* — Poids : 7 k. 120.

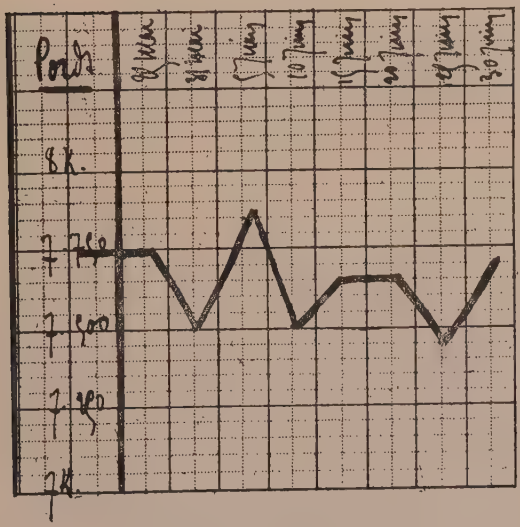
De même que les courbes du groupe A, les diagrammes du groupe B présentent tout un ensemble d'oscillations, dont l'interprétation est encore hypothétique.

Alors que les courbes des Observations I et II de ce groupe expriment une chute du poids, les courbes des Observations III et IV se terminent par une ligne ascendante prolongée, qui traduit une augmentation de poids. On peut admettre que, mis en présence des facteurs complémentaires, l'organisme soutient une lutte avant de s'y adapter et de les assimiler. Dans les Observations I et II il lutte encore, tandis que dans les Observations III et IV l'adaptation est chose faite et se manifeste par une augmentation de poids.

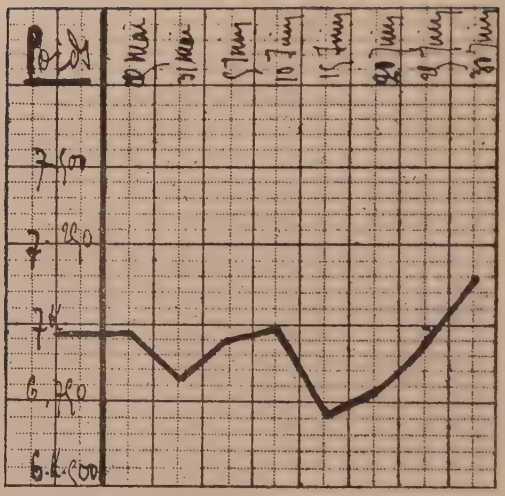
Quant à l'Observation V, elle indique depuis le début de l'expérimentation une augmentation continue du poids. Cela signifie-t-il que l'organisme, prêt à assimiler les facteurs A et B, en a de suite tiré profit ?



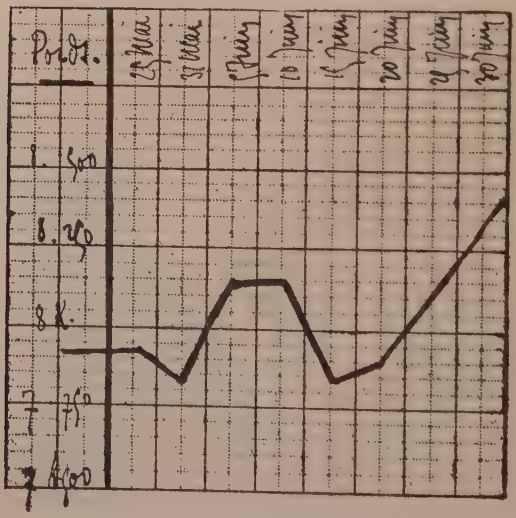
Observation I (Suzanne B....).



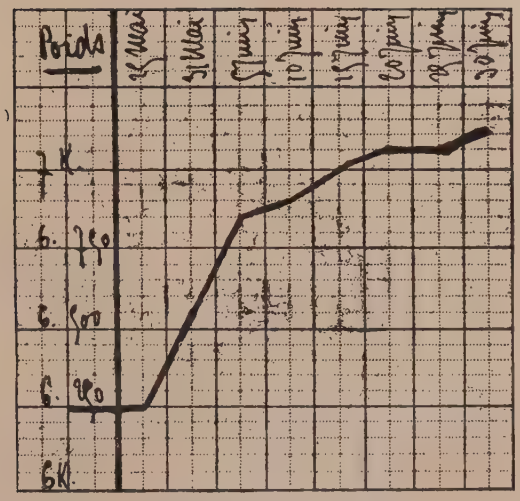
Observation II (Marie V....).



Observation III (Georgette R....).



Observation IV (Aline B....).



Observation V (Lucie H....).

GROUPE C

A 10 enfants, dont le poids est stationnaire depuis 3 mois, nous donnons tous les matins, à partir du 25 mai, pendant 35 jours, en plus de leur nourriture habituelle et semblable chez tous, un jaune d'œuf crû et 10 centimètres cubes de jus de citron frais (1), que l'on sait contenir les facteurs A et B.

(1) Composition du jus de citron (d'après Huerre) ; 100 centimètres cubes comprennent :

Acide citrique	7,50.
Acide malique	0,40 à 0,60.
Saccharose	0,40 à 0,50.
Suc interverti	1,80 à 2.
Citrate de potassium	1.
Citrate de calcium	1.
Fer ; phosphore	traces.
Eau	Q. S.

OBSERVATION I. — Emilienne F....., rachitique, 3 ans, 4 mois.

Le *20 mai.* — Incurvation des diaphyses. Epaississement des épiphyses. Hypotonie des membres inférieurs. Gros ventre. Se tient debout ; ne marche pas. *Les gencives saignent un peu chaque jour.* Dentition normale.

Taille : 0 m. 77 (moyenne : 0 m. 82).

Poids : 8 k. 550 (moyenne : 11 k. 500).

Le *25 mai.* — Poids : 8 k. 550.

Le *31 mai.* — Poids : 8 k. 800.

Le *5 juin.* — Poids : 8 k. 550.

Le *10 juin.* — Poids : 8 k. 630.

Le *15 juin.* — Poids : 8 k. 650.

Le *20 juin.* — Poids : 8 k. 690. *Les gencives saignent moins.*

Le *25 juin.* — Poids : 8 k. 650.

Le *30 juin.* — Poids : 8 k. 730. *Les gencives saignent beaucoup moins.*

OBSERVATION II. — Andrée H....., rachitique, 3 ans, 3 mois.

Le *20 mai.* — Malformation de l'oreille droite. Commence à marcher. *Les gencives saignent un peu chaque jour.* Dentition normale.

Taille : 0 m. 79 (moyenne : 0 m. 88).

Poids : 8 k. 950 (moyenne : 12 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 8 k. 950.

Le *31 mai.* — Poids : 8 k. 750.

Le *5 juin.* — Poids : 9 kilogr. *Les gencives saignent moins.*

Le *10 juin.* — Poids : 9 kilogr.
Le *15 juin.* — Poids : 8 k. 900.
Le *20 juin.* — Poids : 8 k. 950.
Le *25 juin.* — Poids : 9 k. 150.
Le *30 juin.* — Poids : 9 k. 150.

OBSERVATION III. — Raymonde F....., rachitique, 5 ans.

Le *20 mai.* — Bon état général. Marche bien. *Les gencives saignent un peu.* Dentition normale.
Taille : 0 m. 76 (moyenne : 1 mètre).
Poids : 8 k. 250 (moyenne : 15 kilogr.).
Le *25 mai.* — Poids : 8 k. 250.

Le *31 mai.* — Poids : 8 k. 050.
Le *5 juin.* — Poids : 8 k. 300.
Le *10 juin.* — Poids : 8 k. 100. *Les gencives saignent moins.*
Le *15 juin.* — Poids : 8 k. 200.
Le *20 juin.* — Poids : 8 k. 260.
Le *25 juin.* — Poids : 8 k. 450. *Les gencives ne saignent presque plus.*
Le *30 juin.* — Poids : 8 k. 450.

OBSERVATION IV. — Madeleine D....., rachitique, 3 ans, 7 mois.

Le *20 mai.* — Déformation de la jambe droite. Gros ventre. *Les gencives saignent très facilement.* Dentition régulière.
Taille : 0 m. 82 (moyenne : 0 m. 86).
Poids : 10 k. 500 (moyenne : 12 kilogr.).
Le *25 mai.* — Poids : 10 k. 550.

Le *31 mai.* — Poids : 10 k. 090.

Le *5 juin.* — Poids : 10 k. 460. *Les gencives saignent autant.*

Le *10 juin.* — Poids : 10 k. 750.

Le *15 juin.* — Poids : 10 k. 290.

Le *20 juin* — Poids : 10 k. 320. *Les gencives saignent toujours autant.*

Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 700.

Le *30 juin.* — Poids : 10 k. 800.

OBSERVATION V. — Claire P....., rachitique, 2 ans, 4 mois.

Le *20 mai.* — Epaississement et incurvation des diaphyses et des épiphyses. Gros ventre. Commence à marcher. Dents légèrement espacées.

Taille : 0 m. 78 (moyenne : 0 m. 80).

Poids : 10 k. 150 (moyenne : 11 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 10 k. 050.

Le *31 mai.* — Poids : 9 k. 750.

Le *5 juin.* — Poids : 10 kilogr.

Le *10 juin.* — Poids : 9 k. 680.

Le *15 juin.* — Poids : 9 k. 800.

Le *20 juin.* — Poids : 9 k. 830.

Le *25 juin.* — Poids : 10 kilogr.

Le *30 juin.* — Poids : 10 k. 420.

OBSERVATION VI. — Renée P....., rachitique, 5 ans, 7 mois.

Le *20 mai.* — Epaississement des épiphyses. Gros ventre. Marche difficilement. *Les gencives saignent facilement.* Dentition régulière.

Taille : 0 m. 81 (moyenne : 0 m. 92).
Poids : 10 k. 200 (moyenne : 12 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 10 k. 200.

Le *31 mai.* — Poids : 10 k. 210.

Le *5 juin.* — Poids : 9 k. 850. *Les gencives saignent moins.*

Le *10 juin.* — Poids : 10 k. 140.

Le *15 juin.* — Poids : 10 kilogr.

Le *20 juin.* — Poids : 10 k. 100.

Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 400.

Le *30 juin.* — Poids : 10 k. 730.

Depuis le *20 juin, les gencives ne saignent plus.*

OBSERVATION VII. — Raymonde H....., rachitique, 2 ans, 3 mois.

Le *20 mai.* — Déformation des épiphyses. Se tient debout ; *ne marche pas. Les gencives saignent assez facilement.* Dentition régulière.

Taille : 0 m. 84 (moyenne : 0 m. 81).
Poids : 10 k. 300 (moyenne : 10 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 10 k. 300.

Le *31 mai.* — Poids : 10 k. 360.

Le *5 juin.* — Poids : 10 k. 430. *Les gencives saignent moins.*

Le *10 juin.* — Poids : 10 k. 330.

Le *15 juin.* — Poids : 10 k. 330.

Le *20 juin.* — Poids : 10 k. 450.

Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 550.

Le *30 juin.* — Poids : 10 k. 780. *Marche seule. Les gencives ne saignent plus.*

OBSERVATION VIII. — Georgette F....., rachitique, 3 ans, 6 mois.

Le *20 mai.* — Bon état général. Ne marche pas. Dents espacées.

Taille : 0 m. 84 (moyenne : 0 m. 85).

Poids : 10 k. 050 (moyenne : 11 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 10 k. 050.

Le *31 mai.* — Poids : 10 k. 360.

Le *5 juin.* — Poids : 10 k. 430.

Le *10 juin.* — Poids : 10 k. 450.

Le *15 juin.* — Poids : 10 k. 450.

Le *20 juin.* — Poids : 10 k. 600.

Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 700.

Le *30 juin.* — Poids : 10 k. 800.

OBSERVATION IX. — Marie A....., rachitique, 6 ans, 7 mois.

Le *20 mai.*— Gros ventre. Scoliose. *Les gencives saignent facilement.* Dents espacées.

Taille : 0 m. 88 (moyenne : 1 m. 10).

Poids : 11 k. 900 (moyenne : 16 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 11 k. 900.

Le *31 mai.* — Poids : 12 k. 010.

Le *5 juin.* — Poids : 12 k. 350.

Le *10 juin.* — Poids : 12 k. 330. *Les gencives saignent autant.*

Le *15 juin.* — Poids : 12 k. 340.

Le *20 juin.* — Poids : 12 k. 320.

Le *25 juin.* — Poids : 12 k. 650.

Le *30 juin.* — Poids : 12 k. 810. *Les gencives saignent toujours autant.*

OBESRVATION X. — Germaine D..., rachitique, 4 ans.

Le *20 mai.* — Bon état général. *Les gencives saignent facilement.* Les dents de la mâchoire supérieure sont tachées, aplaties, minces.

Taille : 0 m. 84 (moyenne : 1 m. 02).

Poids : 9 k. 950 (moyenne : 16 kilogr.).

Le *25 mai.* — Poids : 9 k. 950.

Le *31 mai.* — Poids : 10 k. 210.

Le *5 juin.* — Poids : 10 k. 420. *Les gencives saignent moins.*

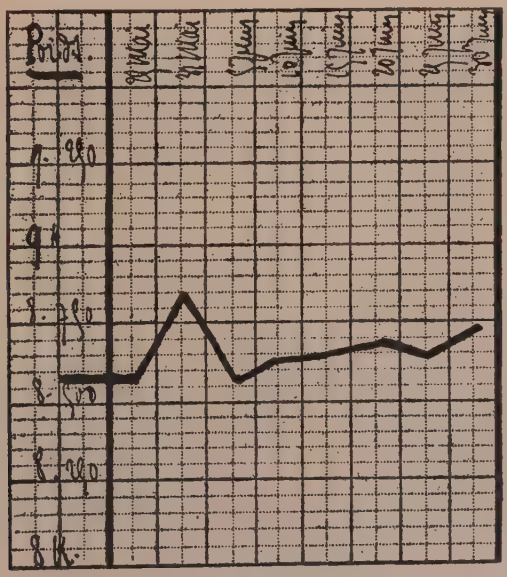
Le *10 juin.* — Poids : 10 k. 390.

Le *15 juin.* — Poids : 10 k. 400.

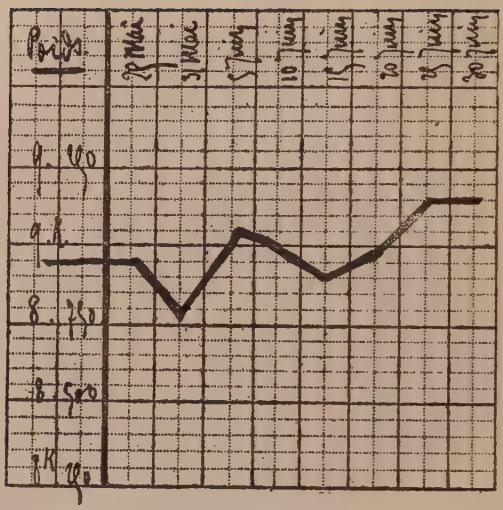
Le *20 juin.* — Poids : 10 k. 460.

Le *25 juin.* — Poids : 10 k. 800.

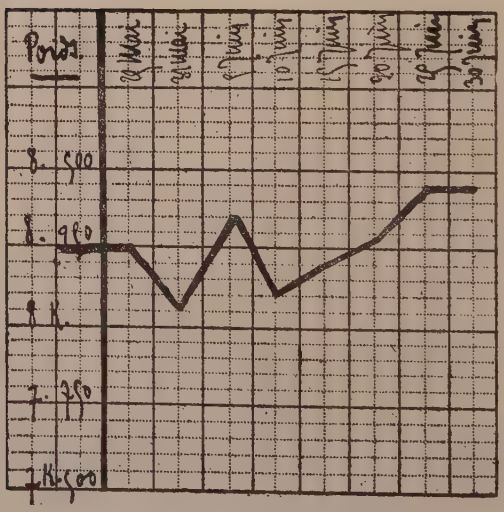
Le *30 juin.* — Poids : 11 k. 040. *Les gencives saignent autant que le 5 juin.*



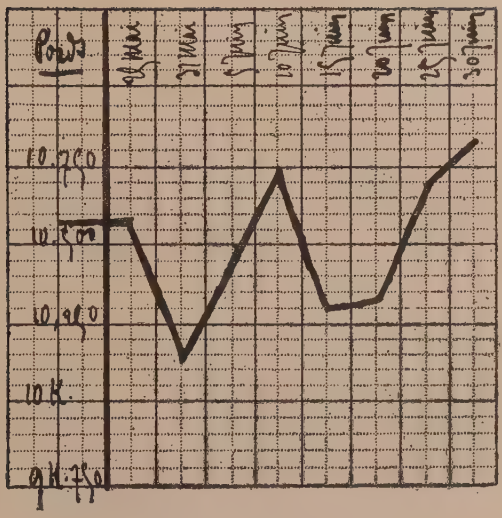
Observation I (Emilienne F....).



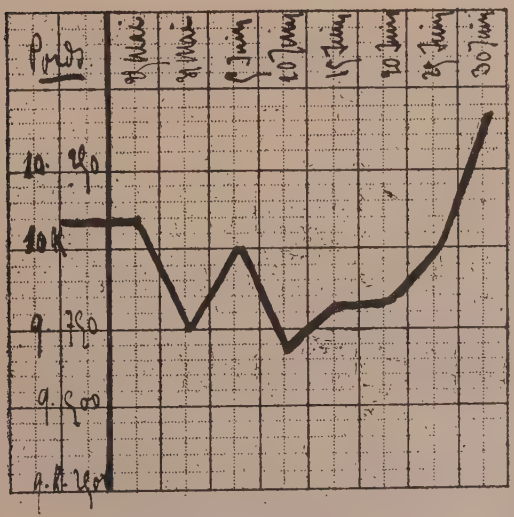
Observation II (Andrée H....).



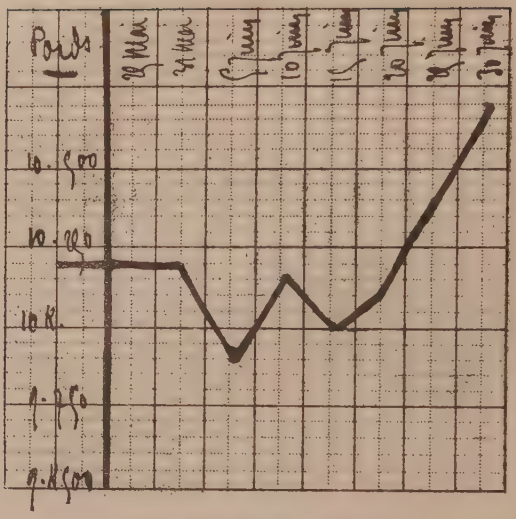
Observation III (Raymonde F....).



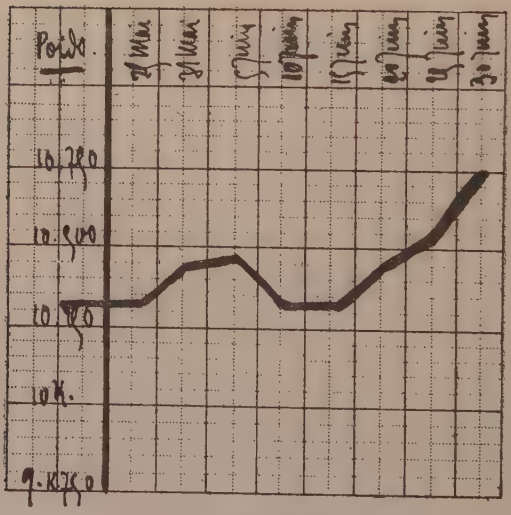
Observation IV Madeleine D....).



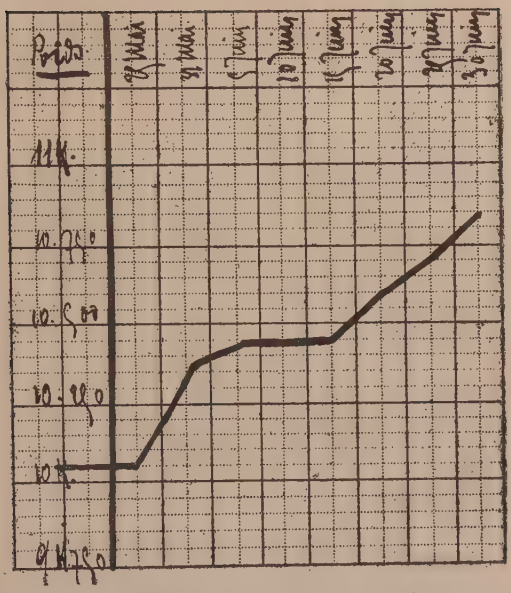
Observation V (Claire P....).



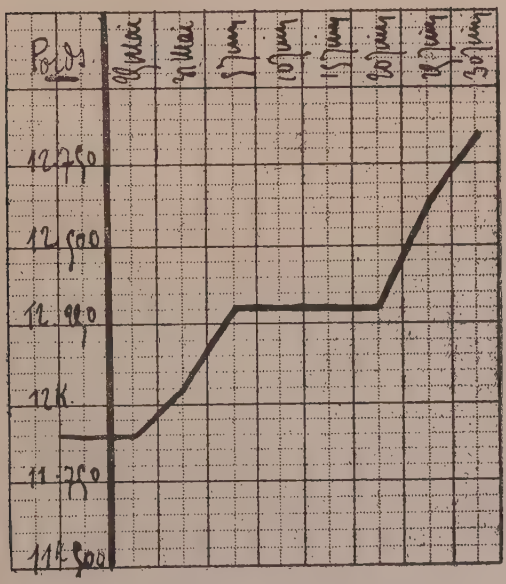
Observation VI (Renée P....).



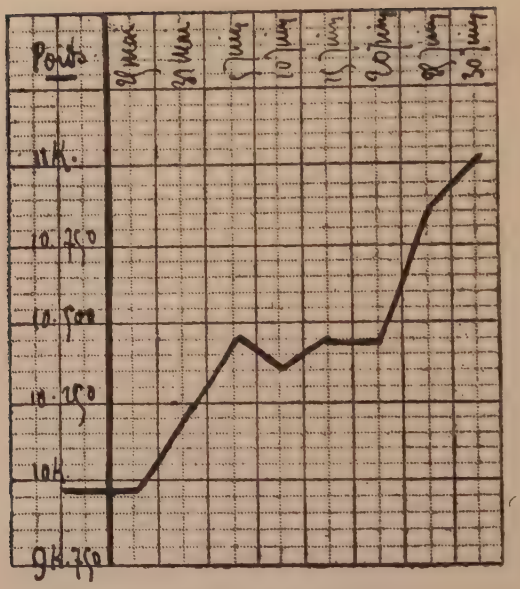
Observation VII (Raymonde H....).



Observation VIII (Georgette F....).



Observation IX (Marie A....).



Observation X (Germaine D....).

Ces dix diagrammes offrent les mêmes caractéristiques que ceux des autres groupes ; ils présentent le même genre d'oscillations, que nous expliquons, temporairement du moins, comme précédemment : l'introduction des facteurs complémentaires et leur action au sein de l'organisme provoquent en ce dernier des réactions, qui se traduisent graphiquement par des oscillations. Plus celles-là sont importantes, plus celles-ci sont considérables. Il semble qu'il y ait dans les cas de réactions violentes une augmentation moindre du poids, quand elle se produit. C'est ce qu'on peut lire sur les 5 premiers graphiques. En d'autres termes, plus l'organisme met de temps et a de mal à

s'adapter au mode d'action des facteurs A et B, moins il en tire de profit et moindre est le développement des phénomènes de croissance. La réciproque est d'ailleurs vraie : plus vite l'organisme s'adapte aux facteurs complémentaires, plus vite il subit leur action bienfaisante. C'est ce que montrent les diagrammes VIII, IX, X : dès le début de l'expérimentation, le poids s'accroît (ligne ascendante) puis reste stationnaire un moment (palier) et continue d'augmenter rapidement (nouvelle ligne ascendante). En fait, sur les Observations III, IV, V, la moyenne de l'augmentation de poids est de 300 grammes, tandis que sur les Observations VIII, IX, X, la moyenne est de 900 grammes.

⁂

Si nous comparons entre eux les diagrammes des groupes A, B, C, quant à l'augmentation de poids, nous constatons que sont favorables aux recherches entreprises :

2 cas sur 5, pour le groupe A
3 cas sur 5, pour le groupe B
10 cas sur 10, pour le groupe C.

Pour le moment, nous ne faisons que constater, sans vouloir interpréter. L'expérimentation n'est pas encore assez avancée pour qu'on puisse fournir une explication raisonnable de ces diverses proportions.

Nous constaterons également, sans donner d'interprétation, les différences que présentent les cas favorables dans les trois groupes, relativement à la quantité

dont augmente le poids. Dans l'état actuel des expériences, nous pouvons seulement affirmer que, comparativement, l'influence du jaune d'œuf crû est minime, celle du lait de chèvre crû un peu plus grande, tandis que celle du jus de citron, mêlé au jaune d'œuf crû, est réellement considérable. Cette dernière constatation ne doit pas étonner : on connaît depuis longtemps l'action bienfaisante du jus de citron et son emploi en thérapeutique infantile. C'est à lui qu'est dûe l'amélioration notoire des muqueuses gingivales, qui, dans 6 cas sur 8 (Observations I à X), ne saignent plus ou presque plus.

De cette série d'expériences encore en cours et qui, répétons-le, ne sont que le début du plan expérimental tracé, on peut conclure que, soit dans le sens défavorable, soit dans le sens favorable, les facteurs complémentaires manifestent nettement leur influence. Il semble qu'ils déclanchent dans l'organisme une suite de réactions, suffisantes chez certains pour intensifier le développement des phénomènes de croissance. On s'en rend bien compte en comparant les diagrammes des groupes A, B, C avec les cinq diagrammes témoins (1). Ceux-ci, pris chez des enfants rachitiques de même âge que nos sujets, montrent que le poids demeure presque stationnaire et ne présente pas les variations brusques et sensibles que nous avons observées.

(1) Nous n'avons pas porté personnellement sur les abscisses des diagrammes témoins les poids des cinq jours, ces courbes datant des années précédentes. Les personnes qui nous les ont données nous ont assuré de leur exactitude.

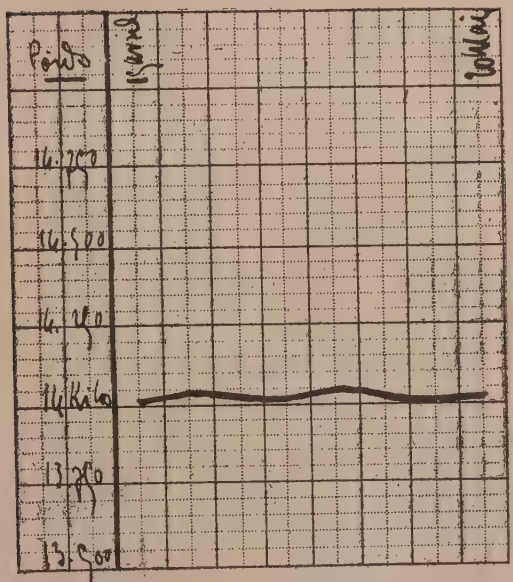


Diagramme témoin (Lucie L....).

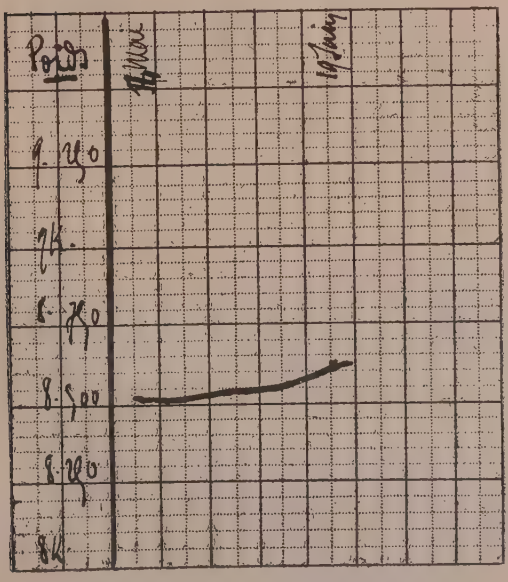


Diagramme témoin (Germaine O....).

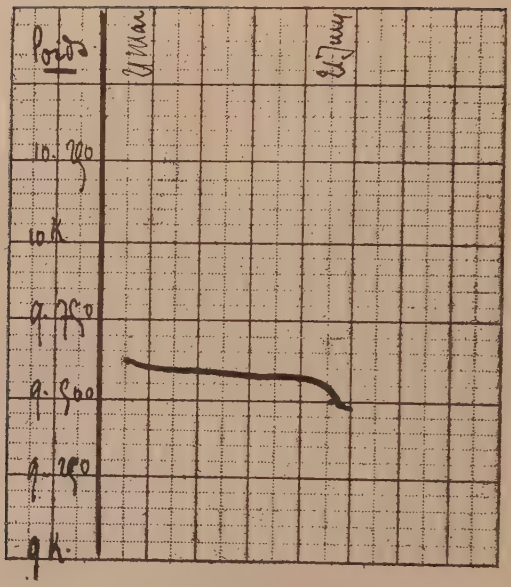


Diagramme témoin (Hélène K...).

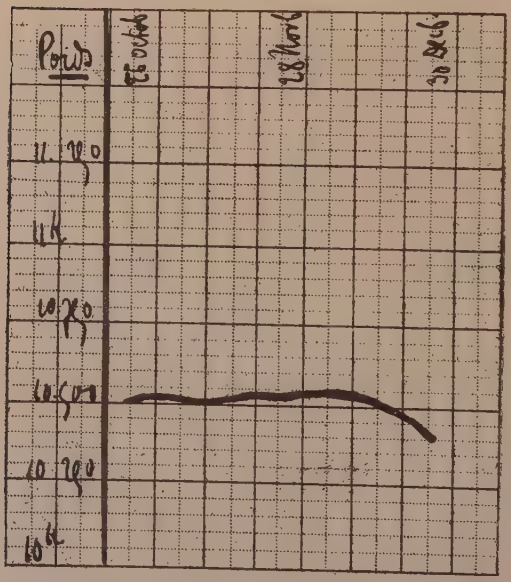


Diagramme témoin (Renée C....).

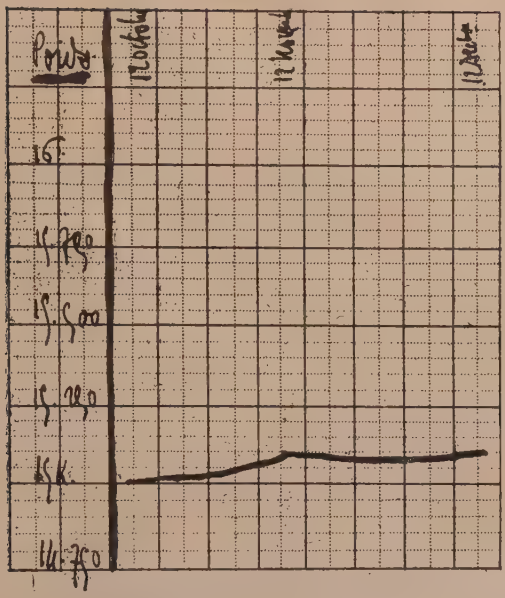


Diagramme témoin (Célestine M....).

Vu :
Nancy, le 12 juillet 1919.
Le Président de la thèse,
MEYER.

Vu :
Nancy, le 12 juillet 1919.
Le Doyen,
E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 15 juillet 1919.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. ADAM,
Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

A

1913. Abderhalden et Lampé. (*Zeitschrifft für die gesamte experim. Med.*, tome I, p. 296, 1913.)

1914. Achalme. — Électronique et Biologie, 1914.

1903. Adriani (P.). — Beriberi en de rystvergifthypothese. (*Geneesk. courant. Amst.*, tome VII, p. 181-183, 1903.)

1902. Antonini. — La Pellagra, Hœpli, 1902.

1914. Apert (E.).— Les conceptions nouvelles sur les actions diastasiques. (*Le Nourrisson*, mai 1914.)

1917. Apert (E.). — L'alimentation des jeunes enfants examinée à la lumière des travaux récents sur le béribéri, les vitamines et la carence alimentaire. (*Le Nourrisson*, mars 1917.)

1910. Aron (H.). — Phosphorus starvation with special reference to beriberi. (*Philip. Journ. of Sciences*, p. 81-97, 1910.)

1910. Aron et Hocson (F.). — Phosphorus starvation with special reference to beriberi. (*Phil. Journ. of Sciences*, tome V, 1910.)

B

1900. Babès. — Pellagre en Roumanie. (*Presse Médicale*, 1900.)

1914. Babès et Jonesco. — La réaction d'Abderhalden chez les pellagreux et chez les personnes souffrantes des maladies gastro-intestinales. (Compt. R. Soc. biol., vol. CLXXVII, p. 171, 1914.)

1910. Ballner. — Experimentelle Studien zur Frage der Aetiologie der Pellagra. — Ergebniss der Versuche der Futterung der Meerschweinchen mit Mais. (*Das osterreichische sanitäts Wesen. Iahrg.*, XXII, nº 17, p. 165; nº 18, p. 178; nº 19, p. 189; nº 20, p. 101, 1910.)

1913. Barsickow (M.). — Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der Hefe bei der alimentaren multiplen Polyneuritis der Meerschweinchen und Tauben. (*Bioch. Zeit.*, Bd 48, 1913.)

1911. Bergean. — Affection béribériforme des chiens en Cochinchine. (*Revue vétérinaire*, nov. 1911.)

1911. Bertarelli. — Die Aetiologie der Pellagra im alten und neuen Licht. (*Centralbl. fur Bakt. Bef.* Bd 50, 1911.)

1916. Bertarelli. — Les vitamines. (Avril 1916.)

1907. Bezzola. — Beitrag zur Kenntnis der Ernaehrung mit Mais. Einwirkung der Maisfutterung auf Meerschweinchen. (*Zeit. fur Hgg. und Infect.*, Bd 56, p. 75, 1907.)

1918. Biery (H.) et Portier (P.). — Vitamines et Symbiotes. (C. R. Acad. Sciences, tome CLXVI, p. 963, 1918.)

1919. Binet (L.). — La ration alimentaire de l'homme adulte. (*Presse médicale*, 22 mai 1919.)

1917. Bottomley (W.-B.). — The isolation from peat of certain nucleic acid derivatives. (*Proceed. Roy. Soc.*, série B., vol. 90, 1917.)

1917. Bottomley (W.-B.). — Some effects of organic growth promoting substances (auximones), on the growth of *Lemna minor* in mineral cultur solutions. (*Proceed. Roy. Soc.*, série B., vol. 89, 1917.)

1909. Braddon. — The cause of true or tropical Beriberi. (Trans. of the Soc. of trop med. and Hyg., tome II, 1909.)

1909. Braddon (L.) et Kerr (T.-S.). — The Lancet. (24 avril 1909.)

1914. Braddon and Cooper. — The influence of metabolic factors in beriberi. — The effect of increasing the carbohydrate ration on the development of polyneuritis in brids led on polished rice. (*Journ. of Hyg.*, tome XIV, p. 331, 1914.)

1911. Bréaudat. — Recherches sur le rôle protecteur du son de paddy dans l'alimentation par le riz blanc. (*Bull. Soc. de Path. exot.*, tome III, p. 624, 1911.)

1911. Bréaudat. — Origine alimentaire et traitement du Béribéri. (*Bull. de la Soc. de Path. exot.*, p. 13, 1911.)

1911. Bréaudat et Devier. — Du son de Paddy dans le traitement préventif et curatif du béribéri. (*Ann. Inst. Pasteur*, tome XXV, p. 167, 1911.)

1919. Brocq-Rousseu. — Société de Pathologie comparée, 13 mai 1919. (*Presse médicale*, n° 31, 5 juin 1919.)

1919 Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — Les avitaminoses dans l'armée. (*Progrès médical*, 11 janvier 1919.)

C

1910. Campbell-Highet. — Beriberi in Siam. (*Philipp. Journ. of Sciences*, tome V, p. 73-79, 1910.)

1919. Carrisson (R.-M.). — La Pathogénie des maladies par déficience. (*The british med. journal*, 15 février 1919.)

1913. Caspari et Moskowsky. — (*Dent. med. Woch.*, tome XXXIX, p. 479, 1913.)

1912. Cesar Bianchi und Vallardi. — Maïsernahrung und Ueberemp findlichkeit gegen Maisertrakte. (*Zeit fur Immunitatsforschung*, tome XV, p. 870-408, 1912.)

1911. Chamberlain, Blomberg und Kilbourne. — A study of influence of rice diet aud inanition on the production of multiple neuritis of fowls and the bearing there of on the etiology of beriberi (*Philipp. of Science, Jour.*, p. 178-208, 1911.)

1912. Chamberlain, Wedder and Williams. — A third contribution of the etiology of beriberi. (*Philipp. Journ. of Sciences*, série B, vol. 7, p. 39, 1912.)

1910. Chartl. — (*Indian public. Healt*, nº 6, janvier 1910).

1917. Chick (H.) et Hume (M.). — The distribution in wheat rice and maïze grains of the substance, the deficiency of which in a diet causes polyneuritis in birds and beriberi in man. (*Proceed. Roy. Soc.*, série B., vol. 90, 1917.)

1917. Chick (H.) et Hume (M.). — The effect of exposure to temperature at or above 100° upon the substance (vitamine) whose deficiency in a diet causes polyneuritis in birds and beriberi in man. (*Proceed. Roy. Soc.*, série B., vol. 90, 1917.)

1916. Clementi. — Osservazioni sugli effetti delle alimentazioni exlusive maidica e orizanica con speciale riguardo al problema della vitamine. (*Archiv. di Farm. sper. e sciénce affin.* 1916.)

1911. Combe (A.). — Comment se nourrir en temps de guerre. (Pagot, Paris, 1911.)

1901. Comby (J.). — Comm. Soc. Médic. des Hôpitaux, 12 juillet 1901 (*Presse Médicale*, 17 juillet 1901.)

1915. Comby. — (*Archiv. de Médecine des Enfants*, avril 1915.)

1917. Comby. — (*Archiv. de Médecine des Enfants*, nº 7, p. 337, juillet 1917).

1919. Comby. — Scorbut infantile ou maladie de Barlow. (*Archiv. de Médecine des Enfants*, mai-juin 1919.)

1914. Cooper. — The curative action of autolysed yeast againstaviare polineuritis. (*Bioch.Journ.*, tome VIII, p. 250, 1914.)

D

1910. Delaunay (H.). — Contribution à l'étude du rôle des acides animés dans l'organisme animal. (Thèse Fac. Méd. de Bordeaux, 1910.)

1919. Delezenne (C.). — Le zinc, constituant cellulaire de l'organisme animal ; sa présence et son rôle dans le venin des serpents. (*Ann. Inst. Pasteur*, tome XXXIII, n° 2, 1919.)

1911. Djeulafoy (G.). — Manuel de Pathologie interne. (Tome IV.)

E

1912. Edie, Evans, Moore, Simpson, Webster. — The antineuritic bases of vegetable origine in relationship to beriberi wiht a method of isolation of toruline, the antineuritic base of yeast. (*Bioch Journ*, tome VI, p. 234-42, 1912.)

1897. Eijkman. — Eine beriberiähnliche Krankheit der Hühner. (*Virchows Archiv.*, Bd. 148, 1897.)

1897. Eijkman. — Ein Versuche zur Bekämpfung der Beriberi. (*Virchows Archiv.*, Bd 149, p. 187, 1897.)

1897. Eijkman. — Uber die Natur und Wirkungsweise der gegen experimentelle Polyneuritis wirksamen Substanzen. (*Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg*, H. 10, Bd 17.)

1906. Eijkman. — Uber Ernäbrungspolyneuritis. (*Arch. f. Hyg.*, Bd 58, 1906.)

1913. Eijkman. — Uber die Ursache der Beriberikrankheit. *Münch. Med. Woch.* p. 871, 1913.)

1917. Emmet (A.-D.) et Kim (L.-H.). — The value of the yeast vitamine fraction as a supplement to a rice diet. (*Journ. Biol. Chem.*, tome XXXII, 1917.)

F

1882. Feris. — Étude sur la nature du béribéri. (*Arch. méd. nav.*, Paris, tome XXXVIII, 1882.)

1910. Finck Lawrence. — Beriberi and white rice : an experiment wiht parrots. (*Journ. of Trop. med. and Hyg.*, vol. 13, nº 16, 1910.)

1906. Fishert. — Untersuchungen über Aminosaüren. (Berlin, 1906.)

1907. Flechter. — Rice and beriberi. (*Lancet*, I, p. 1776, 1907.)

1919. Fraga (C.). — Béribéri et carence alimentaire. (*Brazil medico*, tome XXXIII, nos 7, 8. 9 ; 15 et 22 février, 1er mars 1919.)

1909. Fraser and Stanton. — Au inquiry concerning the etiology of Beriberi. (*Lancet*, I, p. 451, 1909.)

1910. Fraser and Stanton. — The etiology of Beriberi. (*Philipp. Journ. of Sciences*, vol. V, pp. 55-56, 1910.)

1910. Fraser and Stanton. — The etiology of Beriberi. (*Lancet*, II, p. 1755, 1910.)

1911. Fraser and Stanton. — The etiology of Beriberi. (*Stud of Inst. of Med Res.* Malay states, 1911.)

1912. Fraser and Stanton. — The prevention and cure of Beriberi. (*Lancet*, II, p. 1005, 1912.)

1914. Fraser and Stanton. — Impolished rice and the prevention of Beriberi. (*Lancet*, I, p. 96, 1914.)

1915. Fraser and Stanton. — The chemistry of rice polishing. (*Lancet*, vol. 188, p. 1012, 1915.)

Freise. — *Monatsschrift f. Kinderheilkunde*, vol. XII.

1912. Frohlich. — Untersuchungen uber der infantilen skorbut. (*Zeit. f. Hyg. u. Infectk.* Bd 72, p. 155, 1912.)

1911. Funk (C.). — On the chemical nature of the substance which cure Polyneuritis in birds. (*Journ. of Phys.*, vol. 43, p. 395, 1911.)

1912. Funk. — The effect of a dies of polished rice on the nitrogen and phosphorus of the brain. (*Journ. of phys.*, vol. 44, p. 50, 1912.)

1912. Funk. — The etiology of the deficiency diseases. (*Journ. of States Med.*, 7 juin 1912.)

1912-1913. Funk. — The preparation from yeast and certain foodstuffs of the substance the deficiency of which in dieth occasions polyneuritis in birds. (*Journ. of Phys.*, vol. 45, p. 75, 1912-1913.)

1912-1913. Funk. — Further experimental studies of Beriberi. The action of certain purine and pyrimidine derivatives. (*Journ. of Phys.*, vol. 45, p. 489, 1912-1913.)

1913. Funk. — Studies of Beriberi. Chemistry of the vitamine fraction from yeast and rice polishing. (*Journ. of Phys.*, vol. 46, p. 173, 1913.)

1913. Funk. — Forschritte der experimentellen Beriberiforschungen den lahren 1911-1913. (*Münch. Mediz Woch.*, p. 1997, 1913.)

1913. Funk. — Diat und diatetische Behandlung von Standpunkt der Vitaminlehre (*Münch. Mediz. Woch*, p. 2614, 1913.)

1914. Funk. — Experimentelle Beweise gegen die toxische theorie der Beriberi. (*Zeit. f. Phys. Ch.*, Bd 89, p. 373, 1914.)

1914. Funk. — Studies on Pellagra. The influence of the milling of maize on the chemical composition and the nutritive value of maize meal. (*The Journ. of Phys.*, vol. 47, 1914.)

1914. Funk. — The influence of dieth on growth normal and malignant. (*Lancet*, p. 99, tome I, 1914.)

Fuuk, Count, E. von Schonborn. — The influence of a vitamine free diet on the carbohydrate metabolism. (*Journ. of Phys.*, vol. 48, p. 328.)

Funk et Douglas. — Studies of Beriberi. The relationship of Beriberi to glands of internal secretion. (*Journ. of Phys.*, vol. 48, p. 475.)

G

1914. Garrisson. — Contribución al estudio del Beriberi experimental. (*Indian H. Med. Research*, vol. 2, nº 1, in *Pathologica*, p. 157, 1914.)

1917. Gley. — Le besoin d'aliments spéciaux. (*Revue scientifique*, nº 11, 26 mai 1917.)

1901. Grijns. — Over Polyneuritis gallinarum. (*Geneesk Tijdschr. voor Nederl. Indie*, 1901.)

1907. Grijns. — Uber Ernahrungs polyneuritis (*Arch.Hyg.*, Bd 62, 1907.)

1908. Grijns. — Onderzockinzen met betrekking tot de aetiologie der zickte.(*Geneesk Tijdschr.vor.Nederl. Indie*, 48, 1908.)

1909. Grijns. — Over Polyneuritis gallinarum. (*Geneesk. Tijdschr. vor Nederl. Indie*, 49, fasc. 2-3, p. 216, 1909.)

1910. Grijns. — Over Polyneuritis gallinarum (*Geneesk. Tijdschr. vor Nederl. Indie*, 50, fasc. 4, 1910.)

H

1908. Haan (de) und Grijns. — Over het von antigeen en zoogeamde antistoffen by Beriberi en kippen neuritis. (*Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie.*, 1908.)

1910. Haan (de). — On thé etiology of Beriberi. (*Journ. of Sciences*, série 13, vol. V, nº 1, p. 65, 1910.)

1918. Harden et Zilva. — The differential behaviour of the antineuritic and antiscorbutic factors toward adsorbents. (*Bioch. Journ.*, 1918.)

1918. Harden et Zilva. — An investigation of beer for antineuritic and antiscorbutic poteney. (*Journ. Institute of brewing*, 1918.)

1919. Harden (A.) et Robinson (R.). — Propriétés antiscorbutiques des jus de fruits concentrés. (*Journ of the R. A. M. C.*, janvier 1919.)

1917. Harvier. (*Paris Médical*, nº 7, 1917.)

Haussmann (W.). — Ferner Ansichten uber die Atiologie der Pellagra. (*Das osterreichische Sanitätswesen Jahrg* XXIII, nº 13, p. 125.)

1917. Heckel (F.). — Ce qu'il faut savoir sur le pain. (*Illustration*, nº 3.885, p. 185, 18 août 1917.)

1918. Hess. — The role of antiscorbutic in our dietary. (*The Journ. of the Amer. user. Assoc.*, 21 sept. 1918. V. 71, nº 12, p. 941.)

1918. Hess (A.-F.) et Hunger (J.). — The scurvy of Guinea pigs. (*The journ. of biolog. Chemystry*, septembre 1918.)

1919. Hess (F.) et Hunger (J.). — Factors affecting the antiscorbutic value of foods. (*Am. J. of Dis. of children*, avril 1919.)

1912. Holst u. Fröhlich. — Über experimentellen skorbut. Ein Beitrag zum Lehre von dem Einfluss einer einseitiger Nahrung. (*Zeit. f. Hyg. u. Infekt. Krank.* Bd, 72, p. 1, 1912.)

1912. Hopkins (G.). — Feeding experiments illustrating the importance of accessory Factors in normal Dietaries. (*Journ. of. Phys.*, tome XLIV, p. 425, 1912.)

1918. Houlbert (G.). — (Thèse, Faculté de Méd., Paris, 1918.)

1919. Huerre. — Le suc de citron. (C. R. Soc. Therapeutique, 12 mars 1919. In *Presse Medicale*, 20 mars 1919.)

1909. Hutinel. — *Les maladies des enfants.* (tome II, p. 453.)

I

Ingier (A.). — De la enfermedad de Barlow en los fetos y en los neonatos. (*Nord. Med. Archiv.*, vol. 48.)

J

Jeanselme. — Le Béribéri. (Masson et Cie, Paris.)

K

1910. Kajiura et Rosenheim. — A contribution of the etiology of Beriberi. (*Journ. of Hyg.*, tome X, 1910.)
1911. Kiewet de Jonge. — Note sur les travaux publiés aux Indes néerlandaises sur l'étiologie du Béribéri. (*Bullet. Soc. Path. exot.*, 1911.)
1910. Kilbourne. — Food salts in relation to Beriberi. (*Philip. Journ. of Scienc.*, tome V, p. 127-135, 1910.)
1911. Kohlbrugge. — Die Gahrungskrankheiten (Bereberi, Skorbut, Bulowische Krankheit, Cholera nostras). (*Centralb. f. Bakt. brig.* Bd, 60, p. 223, 1911.)
1912. Külz. — Uber Beriberi beim Enten. (*Archiv. f. Schiff u. Tropenhyg*, nº 6, p. 193, 1912.)

L

1913. Lacagne (L.). — Le Béribéri des nourrissons. Ses rapports avec l'allaitement. (*Le Nourrisson*, nº 2, p. 282, septembre 1913.)
1908. Lambert (M.). — Que mangeons-nous? (Ed. Cornély, Paris 1908.)
1911. Lambling. — Précis de Biochimie. (Masson et Cie, Paris, 1911.)
1905. Laulanié (F.). — Eléments de Physiologie.
1910. Le Dantec. — Contribution à l'étude du béribi expérimental. (*Bull, Soc. Path. Exot.*, tome III, p. 118, 1910.)
1903. Leent (van T.-B.). — Note sur une forme mixte de béribéri et de scorbut avec quelques remarques sur la thérapeutique alimentaire. (*Archiv. de méd. par.*, vol. 79, p. 275, 1903.)

1919. Linossier. — Vitamines et champignons. (C. R., Soc. de Biologie, 12 avril 1919. *In Gazette des Hôpitaux*, p. 364, 24 avril 1919.)

1909. Lombroso et Audenino. — Se ed in qual modo l'alimentazione maidica esclusiva sia dannosa agli animali. (C. R., Acad. Méd., Turin, 7 mai 1909.)

1918. Luciani et Baglioni. — L'alimentazione umana secondo le piu recenti indagini fisiologiche. (Soc. Ed. Lib., Milano 1918.)

1908. Lucksch. — Untersuchungen zum Pellagrafrage ; uber Maisfutterung. (*Zeit. f. Hyg. u. Infectk.* Bd. 58, p. 479, 1908.)

1881. Lunin (N.). — Uber die Bedeutung der anorganischen-Salze für die Ernährung des Thieres. (*Zeits. f. physiol. Chim.*, tome V, p. 31.)

M

1911. Mac Collum. — The natur of the repair processes in protein metabolism. (*American Journ. of Physiology*, tome XXIX, p. 215, 1911.)

1917. Mac Collum. — *Journal of the American medical Association.* (12 mai 1917.)

1918. Mac Collum. — The « vitamin » hypothesis and the diseases referable to faulty diet. (*The journ. of the Am. med. Assoc.*, tome LXXI, nº 12, p. 937, 21 septembre 1918.)

1917-1918. Mac Collum et Simmonds (V.).

1º A study of the dietary essential water-soluble B in relation to its solubility and stability towards reagents. (*Journ. Bial. Chem.*, tome XXXIII, 1917.)

2º A biological analysis of pellagra producing diets. (*Journ. Biol. Chem.*, tome XXXII, p. 29-61 ; p. 181-194; p. 347-369, 1917. — Tome XXXIII, p. 303, 1918.)

1918. Mac Lean. — A case report of scurvy with a summary of fifty other cases. (*Arch. of Pediatrics*, août 1918.)

1919. Maignon (F.). — Recherches sur le rôle des graisses dans l'utilisation des albuminoïdes. (Imprimeries réunies, Lyon 1919.)

1912. Manaud. — Une observation de contagion du béribéri. (*Bull. de la Soc. de Path. exot.*, 10 juillet 1912.)

1912. Marfan. — Maladie de Barlow. (*Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, de Gilbert et Thoinot, tome XXXIX, p. 497.)

1914. Massayo Segawa. — Uber das Wesen der experimentellen Polyneuritis der Hühner und Tauben und ihre Beziehung zum Beriberi der Menschen. (*Virchovs Archiv.*, B. 215, 1914.)

1903. Maurer. — Die ætiologie van Beriberi en psilosis. (*Geneesk. Tijdsch.*, 1903.)

1909. Maurer. — Polyneuritis gallinarum und beriberi. (*Archiv. f. Schift u. Tropenhyg.*, 1909.)

1914. Merklen. — A propos de l'alimentation exclusive. (*Bull. de la Soc. Pédiatrie de Paris*, p. 198, 7 avril 1914.)

1917. Moekeridge (F.). — Some effects of growth promoting substances (auximones), on the soil organisms concerned in the nitrogen cycle. (*Proceed. Roy. Soc.*, série B., vol. 89, 1917.)

1915. Mouriquand. — La diététique sur le front. (*Archiv. de méd. et de Pharmacie milit.*, septembre 1915.)

1915. Mouriquand. — L'alimentation aux armées. (*Lyon médical*, octobre 1915.)

N

1898. Netter (A.). — Un cas de scorbut infantile après usage de lait de vache stérilisé â domicile par l'appareil Soxhlet. (Soc. méd. des Hôp. de Paris, 4 novembre, 2 et 9 décembre 1898.)

1902. Netter (A.). — Scorbut infantile et lait stérilisé. Influence de la stérilisation sur la disparition du germe antiscorbutique du lait. (Soc. de Pédiatrie de Paris, octobre, décembre 1902.)

1914. Nightingale. — Zeim or pellagra. (*British med. Journ.*, p. 300, 1914.)

1914. Nitzesco. — Sur la valeur nutritive du maïs de nouvelle et ancienne récolte. (C. R. Soc. biol., vol. 82, 1914.)

1914. Nitzesco. — Les ferments zeinolitiques dans le sang des pellagreux. (C. R. Soc. biol., vol. 76, 1914.)

1908. Nocht. — Uber segelschift Beriberi. (*In Cent. f. Bakt*, 1908.)

O

1912. Okasaki. — Atiologie der Beriberi Krankheit. (Iji Shimhun, nº 816, 1910, *in Central. f. Bak.*, Bd 51, p. 495, 1912.)

1912. Osborne et Mendel. — Beobachtungen über Wachstum bei Futterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. (*Hoppe Seylers Zeitschrifft f. Phys. Chem.*, Bd 80, p. 307, 1912.)

1914-1916. Osborne et Mendel. — Amino-acids in nutrition and growht. (*J. of. biolog. Chem.*, 1914-1915-1916).

1918. Osborne et Mendel. — Milk as a source of water-soluble vitamine. (*Journ. of. bioliog. Chem.*, nº 34, p. 537, 1918.)

1917. Osborne et Mendel. — The role of vitamines in the diet. (*Journ. Biol. Chem.*, tome XXXI, 1917.)

1917-1918. Osborne et Mendel. — Nutritive factors in animal tissues. (*Journ. Biol. Chem.*, tome XXXII, 1917; tome XXXIV, 1918.)

1914. Oscki. — Untersuchungen über qualitativ unzureichende Ernahrung (*Bioch. Zeit.*, Bd 65, p. 158, 1914.)

P

1913. Pacchioni (D.). — Sur la doctrine de l'atrophie infantile. (*Clinica Pediatrica*, nº 3, nº 10, 1913. ; Congrès de Pediatrie de Bologne, 1913.)

1914. Penna (J.). — Lecciones clinicas sobre enfermedades infecciosas. (Tomes II, Beriberi, p. 345, 1914.)

1918. Pitz (W.). — Studies on experimental scurvy. The influence of grains other thay oats and specifie carbohydrates on the development of scurvy. (*Journ. Biol. Chem.*, tome XXXIII, 1918.)

1910. Poll (H.). — Beriberi Forshungen in niederlandischen ostindischen Kolonien besonders in Bezug auf Prophilaxie und Heilung. (*Beih züm Arch. f. schriffs und Tropenhyg*, Bd 3, 1910.)

Poll (H.). — Polineuritis gallinarun en Beriberi. (*Geneesk. Tijd. V. Nederl. Indie.*, tome XLIX, p. 116.)

1918. Portier (P.). — Les Symbiotes. (Masson et Cie, Paris).

R

1914. Ramoino (P.). — Contributo allo studio delle alimentazioni incomplete, nota I. Stato attuale della questione. (*Pathologica*, nº 144, 1914.)

1915. Ramoino (P.). — Contributo allo studio delle alimentazioni incomplete, nota II. Ricerche sul ricambio gazoso nelle alimentazioni con riso. (*Pathologica*, nº 152, 1915.)

1915. Ramoino (P.). — Ricerche sulle alimentazioni frugivore, nota III. (*Pathologica*, nº 154, 1915.)

1911. Raubistschek (H.). — Zur Kenntnis der Pathogenese der Pellagra. (*Centralbl. f. Bakt*, I Att. Orig., tome LVII, p. 93, 1911.)

1907. Reeth (Von P.). — Les vitamimes. (*Arch. med. belges*, juillet, 1907.)

1914. Rénon (L.). — Société de thérapeutique. (24 juin 1914.)
1913. Ribadeau-Dumas (L.). — Etude expérimentale de la maladie de Barlow. (*Le Nourrisson*, n° 3, p. 176. mai 1913.)
1919. Romme (Mlle M.). — Les Vitamines. (Thèse, Librairie littéraire et médicale, Paris, mai 1919.)
1911. Rondoni. — Influenza dell' alimentiazione maidica e della luce sola sui topi in rapporto alla teoria fotodinamica della Pellagra. (*Sperimentale*, fasc. III. p. 307, 1911.)
1912. Rondoni. — Sulla ipersensibilita dei pellagrosi al mais. (*Sperimentale*, fasc. II, p. 44, 1912.)
1914. Rondoni. — Sulla ipersensibilita della caire maidizate de fronte al siero di sangue dei pellagrosi con considerazioni sulla genesi della pellagra. (*Riv. pellagrogica italiana*, 1914.)
1915. Rondoni. — Ricerche sulla alimentazione maidica con speciale rignardo alla eziologia della pellagra. (*Sperimentale*, anno 49, fasc. 4, 1915.)
1915. Rondoni. — Alimentazione maidica ed il monofagismo. (*Pathologica*, n° 155, 1915.)
1915. Rondoni é Montagnini. — Lezioni istologiche nel maidismo, dignino e nello scorbuto sperimentale. (*Sperimentale*, anno 49, fasc. 4, 1915.)

S

1903. Sakaki. — Recherches sur le poison du riz dans l'étiologie du béribéri. (*Caducée*, tome III, p. 278, 1903.)
1918. Sarachaga (A.). — Escorbuto infantil. (*Archiv. Lat. Amer. de Pediatria*, juillet-août 1918.)
1914. Schæffer (G.). — Le béribéri et les vitamines de Funk. (*Biologica*, n° 40, p. 108, 1914.)
1918. Schæffer (G.). — Les travaux récents sur les besoins qualitatifs d'azote chez les mammifères et les vitamines. (*Bullet. de la Soc. scient. d'Hyg. alimen. et*

d'alimentation rationnelle de l'homme, tome VI, nos 5 et 6, 1918.)

1919. Schæffer (G.). — Facteurs accessoires de la croissance et de l'équilibre. Vitamines ; auximones. (*Bullet. de l'Inst. Pasteur*, janvier 1919).

1910. Schaumann. — Die aetiologie der Beriberi unter Beriicksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. (*Beiheffez. Archiv. f. Schiff. u. Propershyy.*, suppl. 8, p. 397, 1910.)

1912. Schaumann. — Weitere Beiträge zür Aetiologie der Beriberi. (*Centralbl. f. Bakt.* Bd, 52. p. 613, 1912.)

1912. Schaumann. — Uber die Darstellung u. Wirkungweise einer der in der Reiskleie enthaltenen gegen experimentellen Polineuritis wirksauen Substanzen. (*Archiv. f. Schiff. in Frohenhyg.*, H. II, p. 349, 1912.)

1901. Schuttelaere (de). — Note sur une épidémie de Béribéri à Diego-Suarez. (*Archiv. de Med. et Pharmac-milit.*, vol. 38, p. 470, 1901.)

1912. Sheppard. — The etiology of pellagra. (*Brit. Med. Journ.*, p. 1.773, 1912.)

1911. Shiga u. Kusama. — Uber Hakke u. aenliche Krankheit der Tiere. (*Beihefte Z. Archiv. f. Schiff. u. Troppenhyg*, supp. 3, 1911.)

1909. Simpson. — On the relation of the organic phosphorus content of various diet to deseases of nutrition, particullary Beriberi. (*Am. of. Prop. Med.*, 1909.)

1917. Spada (C.). — Avitaminosis y Monofagismo. (Thèse, Buenos-Ayres, Buffarini, 1917.)

1918. Spada (C.). — Los factores accessorios en la alimentacion. (*Rev. Sud-Amer.*, no 10, p. 289, octobre 1918.)

1914. Stassano. — Les avitaminoses et leur traitement. (*La Qninzaine thérapeutique*, p. 45, 25 mai 1914.)

1909. Stepp (W.). — Experimentelle Untersuchungen uber die Bedeutung der Lipoïde für die Ernahrung. (*Biol. Zeitschr.*, tome XXII, p. 452, 1909.)

1912. Stepp (W.). — Weitere Untersuchungen uber die Unenthehrlichkeit der Lipoïde fur das Leben. Uber die Hitzezerstörbarkeit lebenswichtiger Lipoïde der Nahrung. (*Zeitschrifft f. Biol.*, tome LIX, p. 336, 1912.)

1914. Stepp (W.). — Uber lipoidfreie Ernaehrung mit ihre Beziehungen zur Beriberi und Skorbut. (*Deut. Med. Woch.*, p. 893, 1914.)

1912. Stroug et Crowell. — *Philipp. Journ. of Sciences*, tome VII, p. 271, 1912.

1912. Sukuzi, Shimamura et Odake. — Uber orizanin ein Bestandsteil der Reiskleie ú. seine physiologische Bedeutung. (*Bioch. Zeit.*, tome XLIII. p. 89, 1912.)

T

Tacham. — Uber einseitiger Nahrung. (*Bioch. Zeit.*, vol. 65.)

1915. Taswa. — Experimentelle Polineuritis, besonders bei Vœgeln, im Vergleich zur Beriberi des Menschen. (*Zeits. f. exper. Path. u. Thern.*, tome LXXX, p. 27, 1915.)

1910. Thésé. — Note sur le Béribéri à Poulo-Condor en 1906. (*Ann. d'Hyg. et Med. Col.*, tome XIII, p. 16, 1910.)

1918. Turro (R.). — Immunité et ferments défensifs. (C. R. de la revue moderne de Méd. et de Chir., décembre 1918.)

1912. Tzusuki. — Die Behandlung der Beriberi mit Antiberiberin. (*Deut. Med. Wohc.*, p. 995, 1912.)

V

1912. Vernon (L.) et Andrews. — Le béribéri infantile. (*The Philiph. Journ. of scien. Trop. med.*, n° 2, avril 1912.)

1912. Volpino. — Prima serie di ricerche sperimentali sulla pellagra. (*Riv. d'Ig. e sanita Pubbl.*, vol. 23, p. 72, 1912.)

1913. Volpino. — E possibile un immunizzazione attiva dei pellagrosi? (*Path.*, vol. 5, n° 119, 1913.)

1913. Volpino. — Ricerche sulla pellagra. (*Path.*, vol. 5, n° 105, 1913.)

1914. Volpino. — Il monofagismo e i suoi rapporti colla pellagra. (*Riv. d'Ig. e Sanita Pubbl.*, n°s 17 et 18, 1914.)

1915. Volpino. — Monofagismo el esistenza nel sangue di fermenti digestivi delle albumine del vitto dimostrati colla reazione di Abderhalden. (*Pathol.*, n° 152, 1915.)

1915. Volpino. — Nuovi esperimenti e discussioni in difesa del monofagismo. (*Pathol.*, vol. 71, n° 157, 1915.)

W

1912. Wedder et Clark. — Polyneuritismo gallinar. (*The Philiph. Journ. of Sciences*, octobre 1912.)

1913. Wedder et Williams. — Etude sur les substances préventives du béribéri ou vitamines contenues dans les polissures. (*The Philiph. Journ. of Sciences*,, p. 175, juln 1913.)

Weill (E.) et Mouriquand (G.).

1914. 1° Note pour servir à l'étude des troubles provoqués par une alimentation exclusive. (Soc. méd. des Hôpitaux, Lyon, 10 février 1914.)

1914. 2° Béribéri expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge décortiqué. (Soc. de Pédiatrie, juin 1914.)

1914. 3° Recherches sur les maladies par carence. Troubles paralytiques provoqués par une alimentation variée, mais exclusivement à base de céréales décortiquées. (Soc. méd. des Hôpitaux, Lyon, 30 juillet 1914.)

1914. 4° Les maladies alimentaires par carence. (*Lyon médical*, juin 1914.)

1914. 5° Recherches sur les maladies alimentaires par carence. (Soc. méd. des Hôpitaux, Paris, 31 juillet 1914.)

1914. 6° Recherches expérimentales sur les dangers d'une alimentation exclusive par les céréales décortiquées. (*Paris médical*, 25 juillet 1914,)

1915. 7° Note sur la question du pain. (Société médico-militaire de la XIVe Région, 2 novembre 1915.)

1915. 8° Recherches sur la carenee alimentaire. A propos de la question du pain de guerre. (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 3 décembre 1915.)

1915. 9° Béribéri expérimental provoqué par une alimentation exclusive par l'orge cortiqué stérilisé. (C. R., Soc. biol., 4 décembre 1915.)

1916. 10° L'alimentation exclusive et la carence alimentaire. (C. R., Soc. biol., 22 janvier 1916.)

1916. 11° Grains de céréales décortiquées hypercarencées par la stérilisation. (C. R., Soc. biol., 4 mars 1916.)

1916. 12° Effets comparés de la nourriture exclusive des chats par la viande crue, congelée, cuite et stérilisée. (C. R., Soc. biol., 4 mars 1916.)

1916. 13° Inanition et carence. (C. R. Soc. biol., 6 mai 1916.)

1916. 14° Troubles de la digestion dans la carence expérimentale. (C. R. Soc. biol., 6 mai 1916.)

1916. 15° La carence alimentaire chez l'enfant. (*Lyon médical*, juin 1916.)

1916. 16° Les maladies par carence. Carence expérimentale; carence clinique. (*Revue de médecine*, janvier-février 1916.)

1917. 17° La notion de la carence en pathologie infantile. (*Paris médical*, février 1917.)

1909. Wellington. — Notes on beriberi. (*Trans. of the Soc. of Trop. med. a Hyg.*, p. 425, 1909.)

Wieland. — Contribution à l'étude de l'étiologie du béribéri. (*Schmiedeberg Archiv.*, tome LXIX.)

1913. Wieland. — Nouvelles recherches sur l'étiologie du béribéri. (*Münch. med. Woch.*, p. 707, 1913.)

1906. Willcock et Hopkins. — The importance of individual amino-acids in metalolism. Observations on the effect of adding Triptophane to a Dietary in which Zein is the sole nitrogenous constituent. (*Journ. of Phis.*, vol. 35, p, 88, 1906.)

Revues (sans nom d'auteur)

1919. Les Vitamines. (Mouvement médical. *Presse médicale*, p. 43, 27 janvier 1919.)

1919. Les Vitamines. (*Progrès médical*, 17 mai 1919.)

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Aperçu général 15

CHAPITRE II. — Les vitamines ; les avitaminoses. Les maladies par carence 26

CHAPITRE III. — Vitamines et acides aminés ; vitamines et symbiotes ; vitamines et ferments 37

CHAPITRE IV. — Les facteurs accessoires de la croissance et de l'équilibre ; leurs rapports avec l'alimentation 43

CHAPITRE V. — Considérations sur les facteurs secondaires de la croissance et de l'équilibre, les diastases et les agents catalytiques 52

CONCLUSIONS 58

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE EXPÉRIMENTALE 63

BIBLIOGRAPHIE 94

IMP A. CRÉPIN-LEBLOND, NANCY

IMPROBVS
LABOR
OMNIA
VINCIT